



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I471324 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：099111855

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 15 日

(51)Int. Cl.：

C07D417/14 (2006.01)

C07D403/02 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

A61K31/427 (2006.01)

A61K31/4025 (2006.01)

A61K31/4184 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2009/04/15

美國

61/169,449

2009/07/02

美國

61/222,591

(71)申請人：艾伯維有限公司 (美國) ABBVIE INC. (US)

美國

(72)發明人：唐諾 帕梅拉 L DONNER, PAMELA L. (US)；奈森 莉紗 T J NELSON, LISSA

T. J. (US)；金克森 譚米 K JINKERSON, TAMMIE K. (US)；凱蒂 萊恩 G

KEDDY, RYAN G. (CA)；莫特 克里斯多夫 E MOTTER, CHRISTOPHER E.

(US)；馬土崙柯 馬克 A MATULENKO, MARK A. (US)；可路格 艾倫 C

KRUEGER, ALLAN C. (US)；戴葛伊 大衛 A DEGOEY, DAVID A. (US)；佩多

莎金 V PATEL, SACHIN V. (US)；倫道夫 約翰 T RANDOLPH, JOHN T.

(US)；凱蒂 威倫 M KATI, WARREN M. (US)；修欽斯 查爾斯 W HUTCHINS,

CHARLES W. (US)；索特維德 陶得 N SOLTWEDEL, TODD N. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2008/070447A2

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 369 頁

(54)名稱

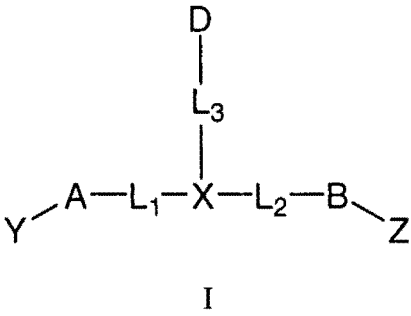
抗病毒化合物

ANTI-VIRAL COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係描述有效抑制 C 型肝炎病毒("HCV")複製之化合物。本發明亦關於製造此種化合物之方法，包含此種化合物之組合物，及使用此種化合物以治療 HCV 感染之方法。

Compounds effective in inhibiting replication of Hepatitis C virus ("HCV") are described. This invention also relates to processes of making such compounds, compositions comprising such compounds, and methods of using such compounds to treat HCV infection.



發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 99111855

※ 申請日： 99. 4 1 5

※IPC 分類： ~~C07D~~ A61K

一、發明名稱：(中文/英文)

抗病毒化合物

ANTI-VIRAL COMPOUNDS

C07D 403/02 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A61K 31/418 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明係描述有效抑制C型肝炎病毒("HCV")複製之化合物。本發明亦關於製造此種化合物之方法，包含此種化合物之組合物，及使用此種化合物以治療HCV感染之方法。

三、英文發明摘要：

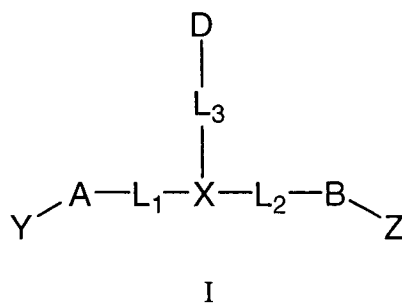
Compounds effective in inhibiting replication of Hepatitis C virus ("HCV") are described. This invention also relates to processes of making such compounds, compositions comprising such compounds, and methods of using such compounds to treat HCV infection.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於有效抑制C型肝炎病毒("HCV")複製之化合物。本發明亦關於包含此等化合物之組合物，及使用此等化合物以治療HCV感染之方法。

本申請案係主張2009年4月15日提出申請之美國臨時申請案號61/169,449與2009年7月2日提出申請之美國臨時申請案號61/222,591之整體內容之權益，且併於本文供參考。

【先前技術】

HCV為歸屬於黃病毒科中肝病毒屬之RNA病毒。HCV具有有包膜之病毒粒子，其含有使所有已知病毒專一蛋白質編碼之正股鏈RNA基因組，在一個單獨不間斷開放譯讀骨架中。該開放譯讀骨架包含大約9500個核苷酸，使約3000個胺基酸之單一大多的多蛋白編碼。該多蛋白包含核心蛋白質，被膜蛋白質E1與E2，細胞膜結合之蛋白質p7，及非結構性蛋白質NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B。

HCV感染係與進行性肝臟病理學疾病有關聯，包括肝硬化與肝細胞癌。慢性C型肝炎可以PEG干擾素- α 且併用三唑核苷而被治療。對功效與耐受性之實質限制仍然存在，因許多使用者遭遇到副作用，且病毒自身體排除經常不充分。因此，有需要治療HCV感染之新穎藥物。

【發明內容】

本發明之特徵為式I、I_A、I_B及I_C化合物，及其藥學上可接受之鹽。此等化合物與鹽係能夠抑制HCV之複製，因此

可用以治療HCV感染。

本發明之特徵亦為組合物，其包含本發明之化合物或鹽。組合物亦可包含其他治療劑，譬如HCV解螺旋酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV NS5A抑制劑、CD81抑制劑、環菲林(cyclophilin)抑制劑或內部核糖體進入位置(IRES)抑制劑。

本發明之進一步特徵為使用本發明之化合物或鹽以抑制HCV複製之方法。此等方法包括使被HCV病毒感染之細胞與本發明之化合物或鹽接觸，藉以抑制HCV病毒在該細胞中之複製。

此外，本發明之特徵為使用本發明之化合物或鹽或包含彼等之組合物以治療HCV感染之方法。此等方法包括對有需要之病患投予本發明之化合物或鹽，或包含彼等之醫藥組合物，藉以降低HCV病毒在病患中之血液或組織含量。

本發明之特徵亦為本發明之化合物或鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療HCV感染。

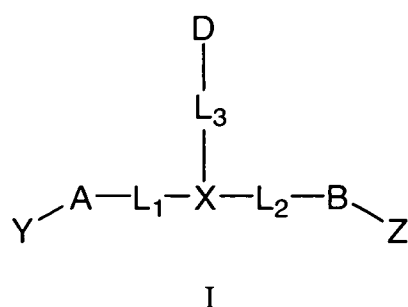
再者，本發明之特徵為製造本發明之化合物或鹽之方法。

本發明之其他特徵、目的及優點係在下文詳細說明中顯而易見。但應明瞭的是，詳細說明雖然指示本發明之較佳具體實施例，但僅以說明方式給予，並非限制。在本發明範圍內之各種改變與修正，將為熟諳此藝者自詳細說明而明瞭。

詳細說明

本發明之特徵為具有式I之化合物，及其藥學上可接受之

鹽，



其中：

A 與 B 係各獨立為 C₃-C₁₀ 碳環或 3-至 10-員雜環，且係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代；

D 為 C₃-C₁₀ 碳環或 3-至 10-員雜環，且視情況被一或多個 R_A 取代；或 D 為 R_D；

X 為 C(R_C) 或 N；

L₁ 與 L₂ 係各獨立選自鍵結；或 C₁-C₆ 伸烷基、C₂-C₆ 伸烯基或 C₂-C₆ 伸炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、R_T、-O-R_S、-S-R_S、-N(R_SR_S')、-OC(O)R_S、-C(O)OR_S、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；

L₃ 為鍵結或 -L_S-K-L_S'-，其中 K 係選自鍵結、-O-、-S-、-N(R_B)-、-C(O)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-OS(O)-、-OS(O)₂-、-S(O)₂O-、-S(O)O-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R_B)-、-N(R_B)C(O)-、-N(R_B)C(O)O-、-OC(O)N(R_B)-、-N(R_B)S(O)-、-N(R_B)S(O)₂-、-S(O)N(R_B)-、-S(O)₂N(R_B)-、-C(O)N(R_B)C(O)-、-N(R_B)C(O)N(R_B')-、-N(R_B)SO₂N(R_B')- 或 -N(R_B)S(O)N(R_B')-；

Y 係選自 -T'-C(R₁R₂)N(R₅)-T-R_D、-T'-C(R₃R₄)C(R₆R₇)-T-R_D、

$-L_K-T-R_D$ 或 $-L_K-E$;

R_1 與 R_2 係各獨立為 R_C , 且 R_5 為 R_B ; 或 R_1 為 R_C , 且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用 , 形成 3- 至 8-員雜環 , 其係視情況被一或多個 R_A 取代 ;

R_3 、 R_4 、 R_6 及 R_7 係各獨立為 R_C ; 或 R_3 與 R_6 係各獨立為 R_C , 且 R_4 與 R_7 和彼等所連接之原子一起採用 , 形成 3- 至 8-員碳環狀或雜環狀環 , 其係視情況被一或多個 R_A 取代 ;

Z 係選自 $-T'-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-T'-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 、 $-L_K-T-R_D$ 或 $-L_K-E$;

R_8 與 R_9 係各獨立為 R_C , 且 R_{12} 為 R_B ; 或 R_8 為 R_C , 且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用 , 形成 3- 至 8-員雜環 , 其係視情況被一或多個 R_A 取代 ;

R_{10} 、 R_{11} 、 R_{13} 及 R_{14} 係各獨立為 R_C ; 或 R_{10} 與 R_{13} 係各獨立為 R_C , 且 R_{11} 與 R_{14} 和彼等所連接之原子一起採用 , 形成 3- 至 8-員碳環狀或雜環狀環 , 其係視情況被一或多個 R_A 取代 ;

L_K 在每一存在處係獨立選自鍵結 ; $-N(R_B)C(O)-L_S-$; $-C(O)N(R_B)-L_S-$; 或 C_1-C_6 伸烷基、 C_2-C_6 伸烯基、 C_2-C_6 伸炔基、 C_3-C_{10} 碳環或 3- 至 10-員雜環 , 其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代 , 取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基 ;

E 在每一存在處係獨立選自 C_3-C_{10} 碳環或 3- 至 10- 員雜環，
且在每一存在處係獨立視情況被一或多個 R_A 取代；

T 與 T' 在每一存在處係各獨立選自鍵結、 $-L_S-$ 、
 $-L_S-M-L_S'-$ 、 $-L_S-M-L_S'-M'-L_S--$ ，其中 M 與 M' 在每一存在
處係各獨立選自鍵結、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_B)-$ 、 $-C(O)-$ 、
 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-S(O)O-$ 、
 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(O)-$ 、
 $-N(R_B)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)S(O)-$ 、 $-N(R_B)S(O)_2-$ 、
 $-S(O)N(R_B)-$ 、 $-S(O)_2N(R_B)-$ 、 $-C(O)N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)-$
 $N(R_B')-$ 、 $-N(R_B)SO_2N(R_B')-$ 、 $-N(R_B)S(O)N(R_B')-$ 、 C_3-C_{10} 碳
環或 3- 至 10- 員雜環，且其中該 C_3-C_{10} 碳環與 3- 至 10- 員
雜環在每一存在處係各獨立視情況被一或多個 R_A 取
代；

R_A 在每一存在處係獨立選自鹵素、羥基、巰基、胺基、
羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯
基、氰基、 $-L_A$ 或 $-L_S-R_E$ ，其中兩個相鄰 R_A 和彼等所連
接之原子及該彼等所連接原子間之任何原子一起採
用，視情況形成 C_3-C_{10} 碳環或 3- 至 10- 員雜環；

R_B 與 R_B' 在每一存在處係各獨立選自氫或 R_F ；

R_C 在每一存在處係獨立選自氫、鹵素、羥基、巰基、胺
基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、
甲醯基、氰基或 R_F ；

R_D 在每一存在處係各獨立選自氫或 R_A ；

R_E 在每一存在處係獨立選自 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、

-OC(O)R_S、-C(O)OR_S、-N(R_SR_S')、-S(O)R_S、-SO₂R_S、
-C(O)N(R_SR_S')、-N(R_S)C(O)R_S'、-N(R_S)C(O)N(R_S'R_S')、
-N(R_S)SO₂R_S'、-SO₂N(R_SR_S')、-N(R_S)SO₂N(R_S'R_S')、
-N(R_S)S(O)N(R_S'R_S')、-OS(O)-R_S、-OS(O)₂-R_S、-S(O)₂OR_S、
-S(O)OR_S、-OC(O)OR_S、-N(R_S)C(O)OR_S'、-OC(O)N(R_SR_S')、
-N(R_S)S(O)-R_S'、-S(O)N(R_SR_S')、-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'、C₃-C₁₀
碳環基或3-至10-員雜環基，其中該C₃-C₁₀碳環基與3-
至10-員雜環基在每一存在處係各獨立視情況被一或
多個取代基取代，取代基選自鹵素、R_T、-O-R_B、-S-R_B、
-N(R_BR_B')、-OC(O)R_B、-C(O)OR_B、硝基、膦氧基、膦酸
基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基；

R_F在每一存在處係獨立選自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆
炔基、C₃-C₆碳環基、C₃-C₆碳環基C₁-C₆烷基、3-至6-
員雜環基或(3-或6-員雜環基)C₁-C₆烷基，其每一個係
獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取
代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮
基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；

L_A在每一存在處係獨立選自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或
C₂-C₆炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被
一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、R_T、-O-R_S、
-S-R_S、-N(R_SR_S')、-OC(O)R_S、-C(O)OR_S、硝基、膦氧基、
膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基；

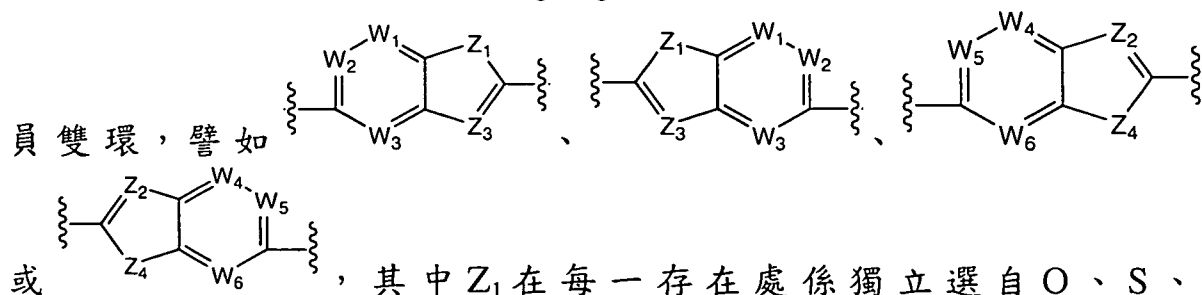
L_S、L_S'及L_S"在每一存在處係各獨立選自鍵結；或C₁-C₆
伸烷基、C₂-C₆伸烯基或C₂-C₆伸炔基，其每一個係獨

立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基；

R_S 、 R_S' 及 R_S'' 在每一存在處係各獨立選自氫或 R_T ；

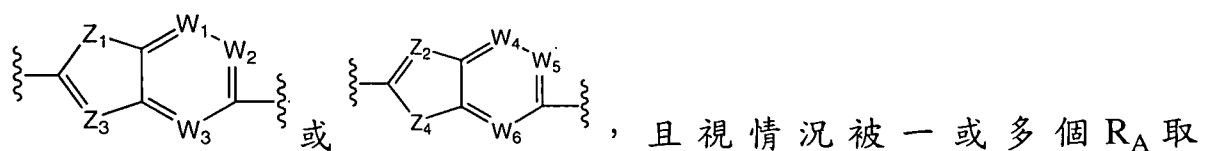
R_T 在每一存在處係獨立選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 碳環基、 C_3 - C_6 碳環基 C_1 - C_6 烷基、3-至6-員雜環基或(3-或6-員雜環基) C_1 - C_6 烷基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_F 、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_B')$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。

A與B較佳係獨立選自 C_5 - C_6 碳環、5-至6-員雜環或8-至10-

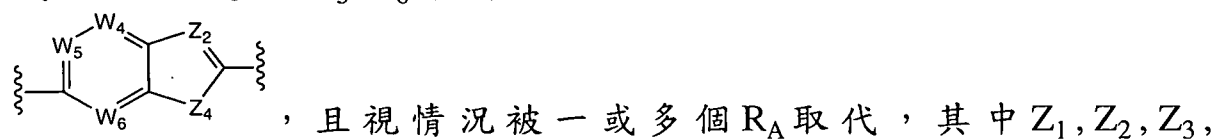


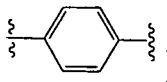
，其中 Z_1 在每一存在處係獨立選自O、S、NH或 CH_2 ， Z_2 在每一存在處係獨立選自N或CH， Z_3 在每一存在處係獨立選自N或CH， Z_4 在每一存在處係獨立選自O、S、NH或 CH_2 ，且 W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 及 W_6 在每一存在處係各獨立選自CH或N。A與B係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代。

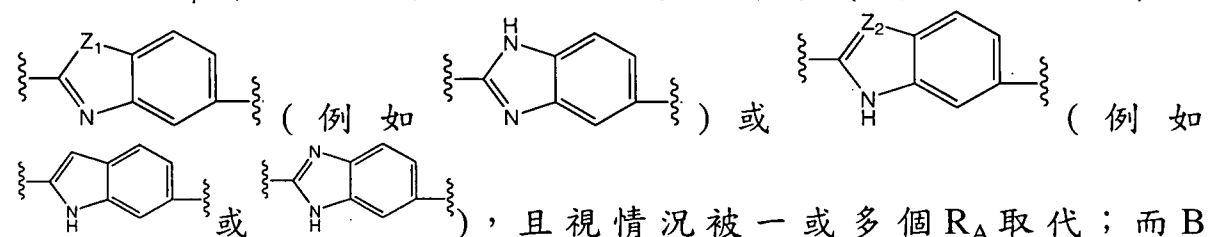
更佳情況是，A係選自 C_5 - C_6 碳環、5-至6-員雜環、

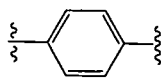
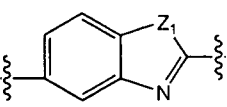
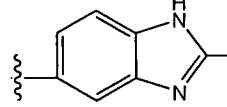
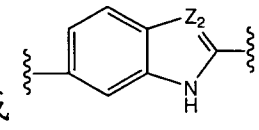
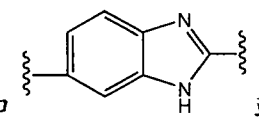
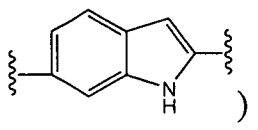


，且視情況被一或多個 R_A 取代；B 係選自 C_5 - C_6 碳環、5-至 6-員雜環、



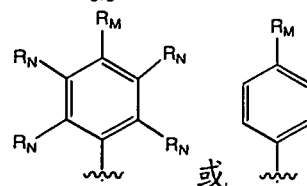
N，且 Z_4 為 NH。例如，A 可選自苯基（例如 ）、



可選自苯基（例如 ）、（例如 ）或 （例如  或 ），且視情況被一或多個 R_A 取代。

D 較佳係選自 C_5 - C_6 碳環、5-至 6-員雜環或 8-至 10-員雙環，且視情況被一或多個 R_A 取代。D 較佳亦可選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。更佳情況是，D 為 C_5 - C_6 碳環、5-至 6-員雜環或 6-至 10-員雙環，且係被一或多個 R_M 取代，其中 R_M 為鹵素、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基或 $-L_S-R_E$ 。亦較佳情況是，D 為苯基，且視情況被一或多個 R_A 取代。更佳

情況是，D為苯基，且係被一或多個 R_M 取代，其中 R_M 係如



上文定義。高度較佳情況是，D為 或 ，其中 R_M 係如上文定義，且各 R_N 係獨立選自 R_D ，且較佳為氫。

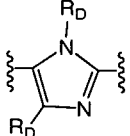
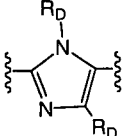
較佳情況是， R_M 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3 - C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基。更佳情況是， R_M 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基或羧基。高度較佳情況是， R_M 為 C_1 - C_6 烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基或羧基。

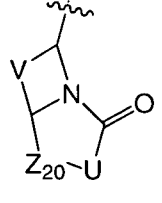
X較佳為N。

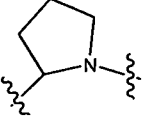
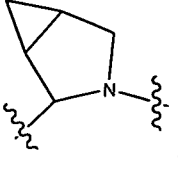
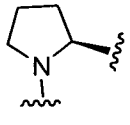
L_1 與 L_2 較佳係獨立為 C_1 - C_6 伸烷基，且 L_3 較佳係選自鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ 。 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一

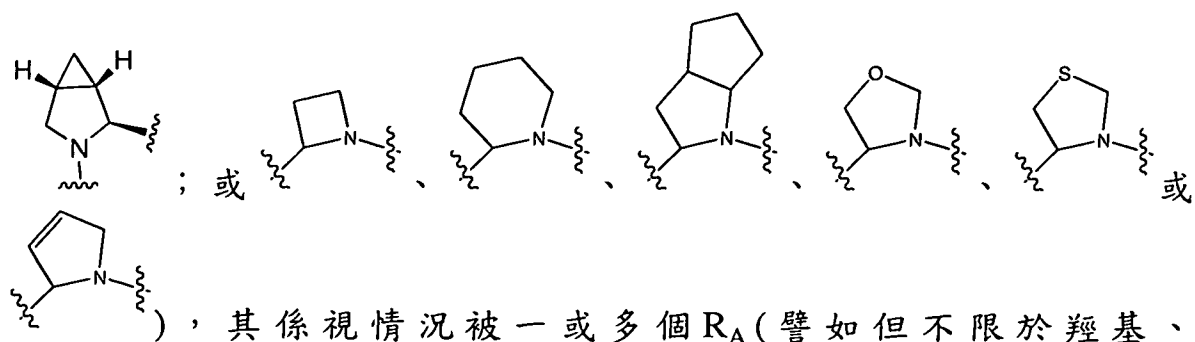
或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲鹽基或氰基。更佳情況是， L_1 與 L_2 為 $-(CH_2)-$ ，且係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲鹽基或氰基；且 L_3 為鍵結或 $-C(O)-$ 。

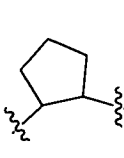
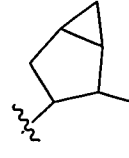
Y 較佳係選自 $-L_S-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ 、 $-G-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 、 $-G-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ 、 $-C(O)N(R_B)C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 、 $-C(O)N(R_B)C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_S-E$ 或 $-C(O)N(R_B)-L_S-E$ 。 G 為 C_5-C_6 碳環或 5-至 6-員

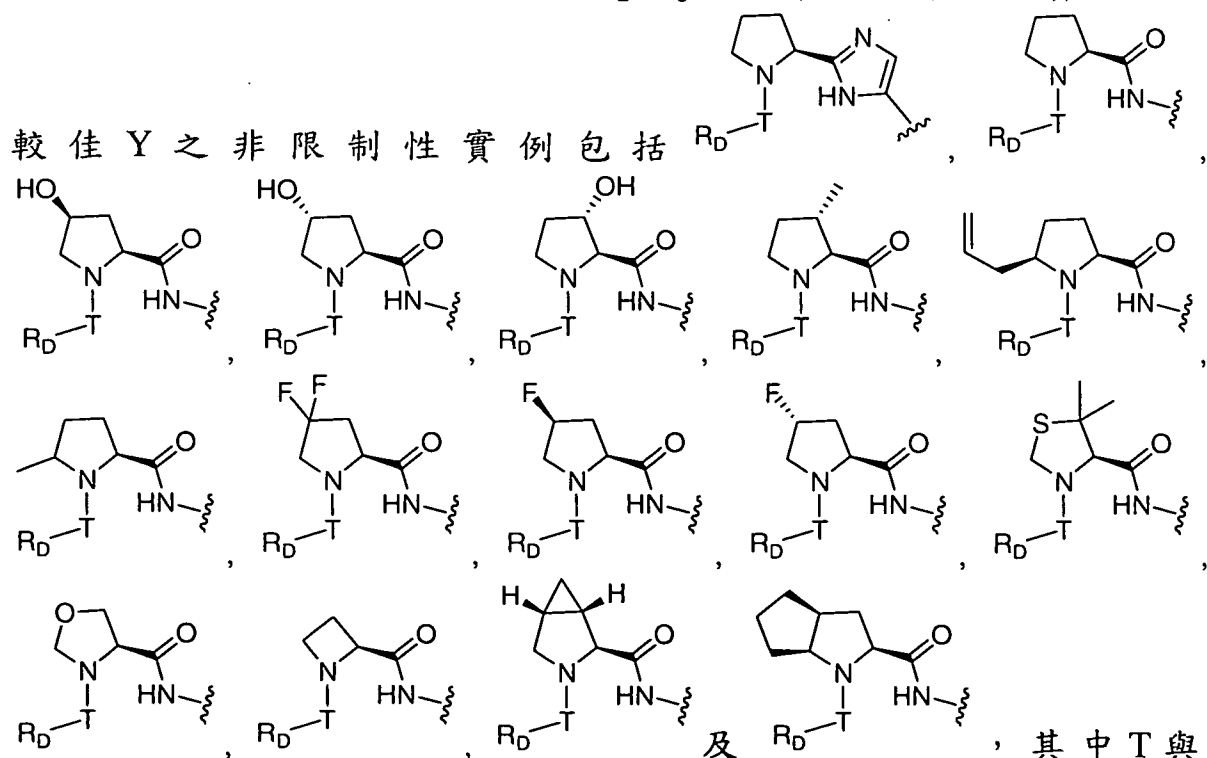
雜環，譬如  或 ，其中 R_D 係如上文定義。 E 較佳

為 8-至 12-員雙環 (例如 8-至 10-員雙環，譬如 ，其中 U 在每一存在處係獨立選自 $-(CH_2)-$ 或 $-(NH)-$ ；其中 V 與 Z_{20} 係各獨立選自 C_1-C_4 伸烷基、 C_2-C_4 伸烯基或 C_2-C_4 伸炔基，其中至少一個碳原子係獨立視情況被 O 、 S 或 N 置換)，且視情況被一或多個 R_A 取代。更佳情況是， R_1 為 R_C ，且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，形成 5-至 6-員雜環或 6-至 10-員雙

環 (例如  或  或 6-至 8-員雙環；較佳為  或

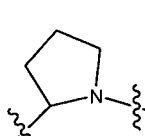
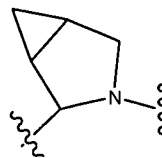


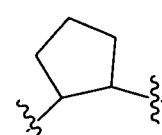
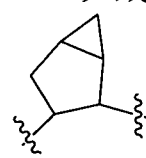
或 6-至 10-員雙環(例如  或  或 6-至 8-員雙環)，其係視情況被一或多個 R_A (譬如但不限於羥基、鹵基(例如氟基)、 C_1 - C_6 烷基(例如甲基)或 C_2 - C_6 烯基(例如烯丙基))取代。



Y 亦可選自 $-M-C(R_1 R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-M'-R_D$ 、 $-M-C(R_1 R_2)N(R_5)-L_Y'-M'-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1 R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-M'-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1 R_2)N(R_5)-$

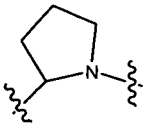
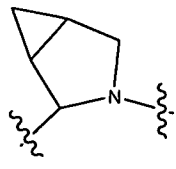
$L_Y'-M'-R_D$ 、 $-M-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-C(O)-L_Y'-M'-R_D$ 、 $-M-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-L_Y'-M'-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-C(O)-L_Y'-M'-R_D$ 或 $-L_S-C(R_3 R_4)-C(R_6 R_7)-L_Y'-M'-R_D$ ，其中 M 較佳為鍵結、 $-C(O)N(R_B)-$ 或 $-N(R_B)C(O)-$ ，M' 較佳為鍵結、 $-C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)O-$ 、 $N(R_B)C(O)N(R_B')-$ 、 $-N(R_B)S(O)-$ 或 $-N(R_B)S(O)_2-$ ，且 L_Y' 為 L_S' ，且較佳情況是， L_Y' 為 C_1-C_6 伸烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。更佳情況是， R_1 為 R_C ，且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，形成 5-至 6-員雜環或 6-至 10-員雙

環（例如  或  或 6-至 8-員雙環），其係視情況被一或多個 R_A 取代；且 R_3 與 R_6 係各獨立為 R_C ，及 R_4 與 R_7 和彼等所連接之原子一起採用，形成 5-至 6-員碳環/雜環或 6-至

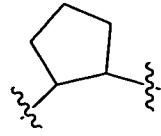
10-員雙環（例如  或  或 6-至 8-員雙環），其係視情況被一或多個 R_A 取代。

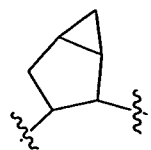
亦較佳情況是，Y 係選自 $-N(R_B)CO-C(R_1 R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_1 R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_1 R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_1 R_2)-N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B R_B')-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_1 R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_1 R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_1 R_2)N(R_5)-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1 R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1 R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1 R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$

、 $-L_S-C(R_1 R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B R_B')-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1 R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1 R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1 R_2)N(R_5)-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B R_B')-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-C(O)-L_Y'-O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-C(O)-L_Y'-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B R_B')-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-C(O)-L_Y'-O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-C(O)-L_Y'-R_D$ 或 $-L_S-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-R_D$ ，其中 L_Y' 為 L_S' ，且較佳情況是， L_Y' 為 C_1-C_6 伸烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。
 R_1 可為 R_C ，且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，可形

成 5- 至 6-員雜環或 6- 至 10-員雙環 (例如  或  或

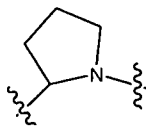
6- 至 8-員雙環)，其係視情況被一或多個 R_A 取代；且 R_3 與 R_6 可各獨立為 R_C ，且 R_4 與 R_7 和彼等所連接之原子一起採用，

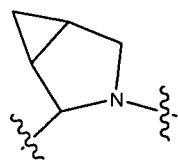
可形成 5- 至 6-員碳環 / 雜環或 6- 至 10-員雙環 (例如  或



或 6- 至 8-員雙環)，其係視情況被一或多個 R_A 取代。

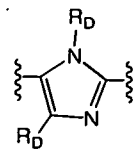
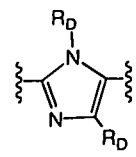
高度較佳情況是，Y係選自 $-N(R_B'')CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ 或 $-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ ，其中 L_Y 為 C_1-C_6 伸烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基；且其中 R_B'' 係各獨立為 R_B 。 R_B'' 與 R_1 各較佳為氫或 C_1-C_6 烷基，且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，較佳

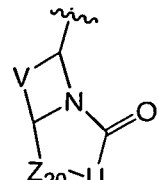
係形成 5- 至 6-員雜環或 6- 至 10-員雙環（例如  或

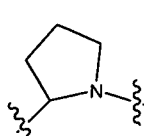
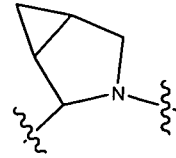
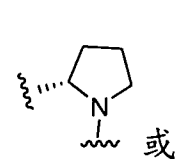
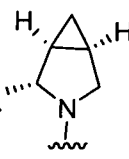
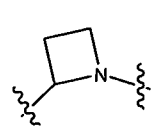
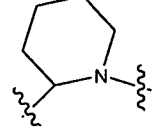


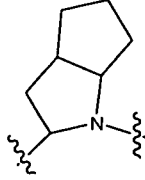
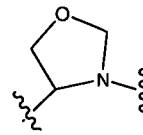
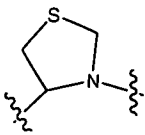
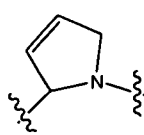
或 6- 至 8-員雙環），其係視情況被一或多個 R_A （例如羥基、鹵基（例如氟基）、 C_1-C_6 烷基（例如甲基）或 C_2-C_6 烯基（例如烯丙基））取代。較佳情況是， L_Y 為被一或多個 R_T 取代之 C_1-C_6 伸烷基，譬如 C_3-C_6 碳環或 3- 至 6-員雜環，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基或 C_2-C_6 鹵炔基。

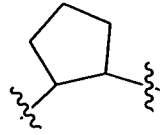
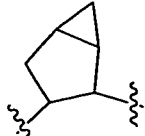
Z 較佳係選自 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10}R_{11})-C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 、 $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})-C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 、 $-C(O)N(R_B)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-C(O)N(R_B)-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_S-E$ 或 $-C(O)N(R_B)-L_S-E$ 。

G 為 C₅-C₆ 碳環或 5- 至 6-員雜環，譬如  或 ，其中 R_D 係如上文定義。E 較佳為 8- 至 12-員雙環 (例如 8- 至 10-員雙

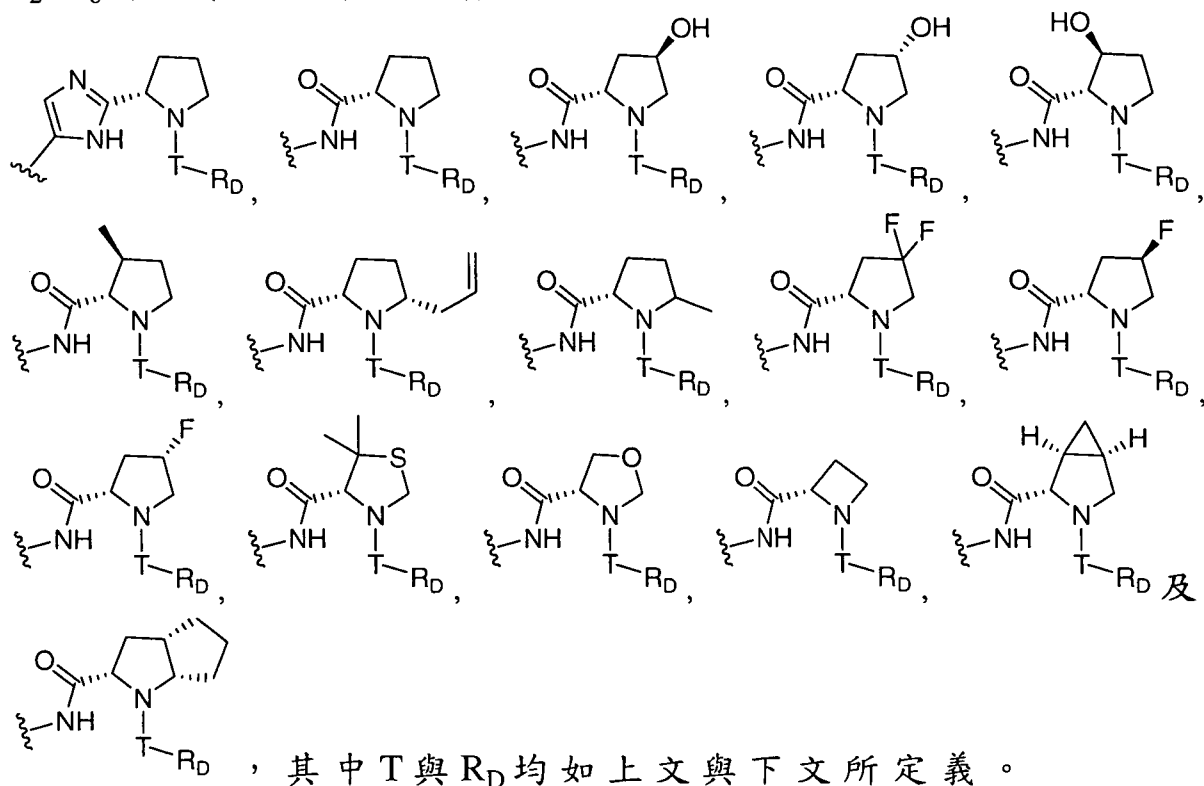
環，譬如 ，其中 U 在每一存在處係獨立選自 -(CH₂)- 或 -(NH)-；其中 V 與 Z₂₀ 係各獨立選自 C₁-C₄ 伸烷基、C₂-C₄ 伸烯基或 C₂-C₄ 伸炔基，其中至少一個碳原子係獨立視情況被 O、S 或 N 置換)，且視情況被一或多個 R_A 取代。更佳情況是，R₈ 為 R_C，且 R₉ 與 R₁₂ 和彼等所連接之原子一起採用，形

成 5- 至 6-員雜環或 6- 至 10-員雙環 (例如  或  或  或 ；或 、、

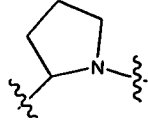
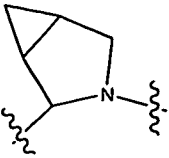
6- 至 8-員雙環；較佳為 、、 或 )，其係視情況被一或多個 R_A (譬如但不限於羥基、鹵基 (例如氟基)、C₁-C₆ 烷基 (例如甲基) 或 C₂-C₆ 烯基 (例如烯丙基)) 取代；且 R₁₀ 與 R₁₃ 係各獨立為 R_C，且 R₁₁ 與 R₁₄ 和彼等所連接之原子一起採用，

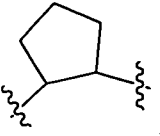
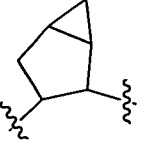
形成 5- 至 6-員碳環 / 雜環或 6- 至 10-員雙環 (例如  或  或 6- 至 8-員雙環)，其係視情況被一或多個 R_A (譬如但不限於羥基、鹵基 (例如氟基)、C₁-C₆ 烷基 (例如甲基) 或

C₂-C₆烯基(例如烯丙基))取代。較佳Z之非限制性實例包括



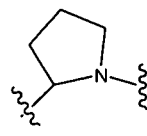
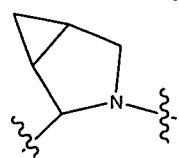
Z亦可選自 -M-C(R₈R₉)N(R₁₂)-C(O)-L_Y'-M'-R_D、-M-C(R₈R₉)-N(R₁₂)-L_Y'-M'-R_D、-L_S-C(R₈R₉)N(R₁₂)-C(O)-L_Y'-M'-R_D、-L_S-C(R₈R₉)-N(R₁₂)-L_Y'-M'-R_D、-M-C(R₁₀R₁₁)C(R₁₃R₁₄)-C(O)-L_Y'-M'-R_D、-M-C(R₁₀R₁₁)C(R₁₃R₁₄)-L_Y'-M'-R_D、-L_S-C(R₁₀R₁₁)C(R₁₃R₁₄)-C(O)-L_Y'-M'-R_D或-L_S-C(R₁₀R₁₁)C(R₁₃R₁₄)-L_Y'-M'-R_D，其中M較佳為鍵結、-C(O)N(R_B)-或-N(R_B)C(O)-，M'較佳為鍵結、-C(O)N(R_B)-、-N(R_B)C(O)-、-N(R_B)C(O)O-、-(R_B)C(O)N(R_B')-、-N(R_B)S(O)-或-N(R_B)S(O)₂-，且L_Y'為L_S'，且較佳情況是，L_Y'為C₁-C₆伸烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、R_T、-O-R_S、-S-R_S、-N(R_SR_S')、-OC(O)R_S、-C(O)OR_S、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。更佳情況是，R₈為R_C，且R₉與R₁₂和彼等所連接之原子一起採

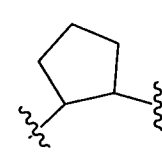
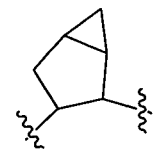
用，形成 5- 至 6-員雜環或 6- 至 10-員雙環（例如  或  或 6- 至 8-員雙環），其係視情況被一或多個 R_A 取代；且 R_{10} 與 R_{13} 係各獨立為 R_C ，且 R_{11} 與 R_{14} 和彼等所連接之原子一起採用，形成 5- 至 6-員碳環/雜環或 6- 至 10-員雙環（例

如  或  或 6- 至 8-員雙環），其係視情況被一或多個 R_A 取代。

亦較佳情況是， Z 係選自 $-N(R_B)CO-C(R_8 R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_8 R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_8 R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_8 R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B R_B')-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_8 R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_8 R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_8 R_9)N(R_{12})-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8 R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8 R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8 R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8 R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B R_B')-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8 R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8 R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8 R_9)N(R_{12})-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B R_B')-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-C(O)-L_Y'-O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-C(O)-L_Y'-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10} R_{11})-$

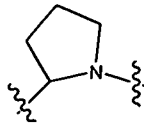
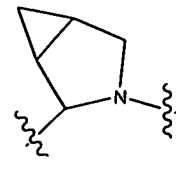
$R_{13}R_{14})-(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-$
 $Y'-(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ 、
 $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B R_B')-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10}R_{11})-$
 $(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-R_D$ 或
 $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-R_D$ ，其中 L_Y' 為 L_S' ，且較佳情況是，
 L_Y' 為 C_1-C_6 伸烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取
 代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、
 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基
 或氰基。 R_8 可為 R_C ，且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採

用，可形成 5- 至 6- 員雜環或 6- 至 10- 員雙環 (例如  或  或 6- 至 8- 員雙環)，其係視情況被一或多個 R_A 取
 代；且 R_{10} 與 R_{13} 可各獨立為 R_C ，且 R_{11} 與 R_{14} 和彼等所連接之
 原子一起採用，可形成 5- 至 6- 員碳環 / 雜環或 6- 至 10- 員雙環

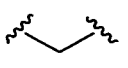
(例如  或  或 6- 至 8- 員雙環)，其係視情況被一
 或多個 R_A 取代。

高度較佳情況是， Z 係選自 $-N(R_B'')CO-C(R_8 R_9)N(R_{12})-C(O)-$
 $Y'-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ 或 $-C(R_8 R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ ，
 其中 L_Y 為 C_1-C_6 伸烷基，視情況被一或多個取代基取代，取
 代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$
 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基；
 且其中 R_B'' 係各獨立為 R_B 。 R_B'' 與 R_8 各較佳為氫或 C_1-C_6 烷

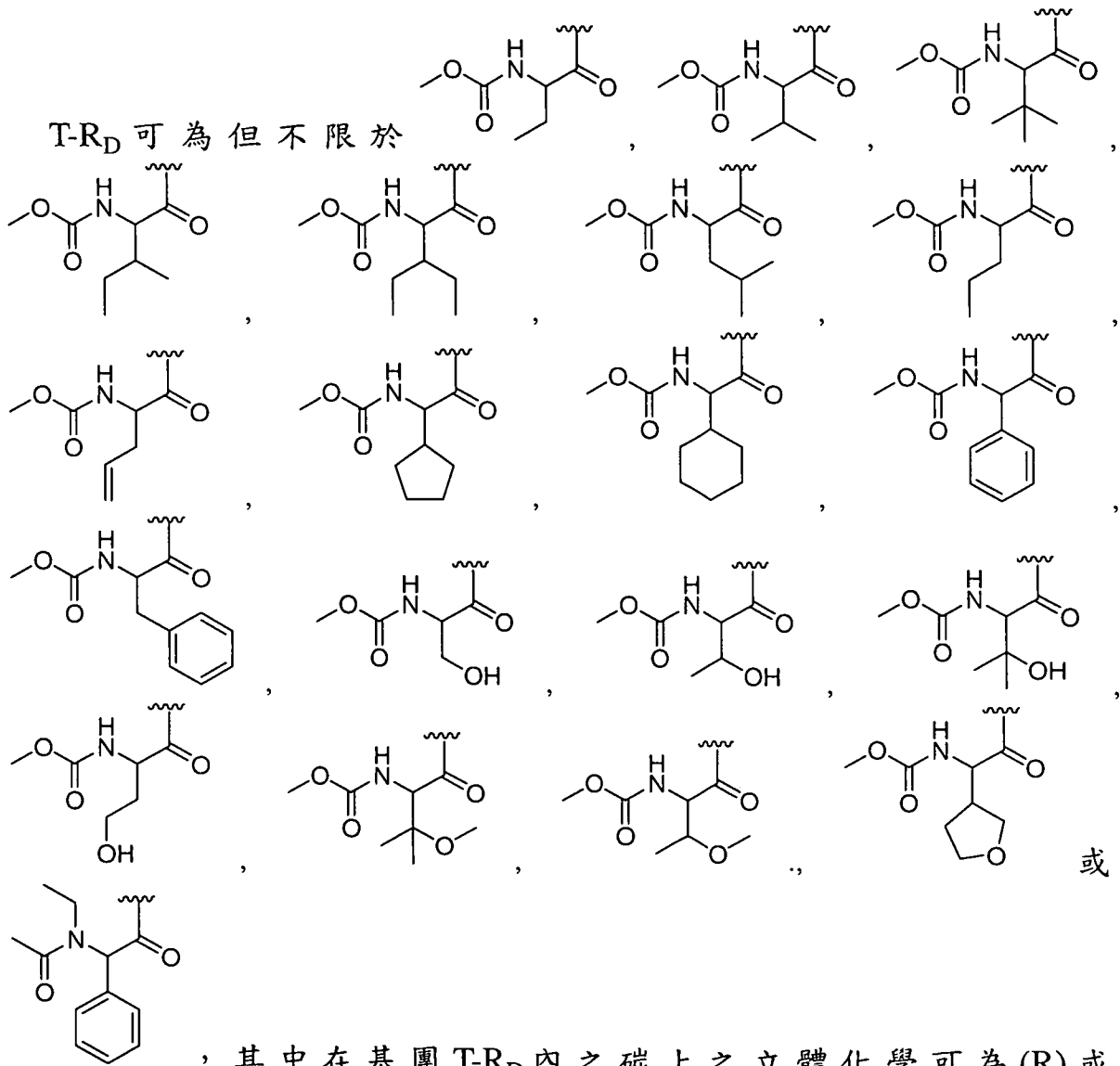
基，且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，較佳係形成

5-至6-員雜環或6-至10-員雙環(例如  或  或 6-至8-員雙環)，其係視情況被一或多個 R_A (譬如但不限於羥基、鹵基(例如氟基)、 C_1 - C_6 烷基(例如甲基)或 C_2 - C_6 烯基(例如烯丙基))取代。較佳情況是， L_Y 為被一或多個 R_T 取代之 C_1 - C_6 伸烷基，該 R_T 譬如 C_3 - C_6 碳環或3-至6-員雜環，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基。

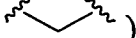
T 可獨立但不限於在每一存在處選自 $-C(O)-L_S'$ 、 $-C(O)O-L_S'$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_S'--N(R_B)C(O)O-L_S''$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_S'--N(R_B)-L_S''$ 。較佳情況是，T 係在每一存在處獨立選自 $-C(O)-L_S'-M'-L_S''$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_S'-M'-L_S''$ 。更佳情況是，T 係在每一存在處獨立選自 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''$ 。

T 亦可為例如 $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''$ ，其中 L_S 為鍵結；M 為 $C(O)$ ； L_S' 為 C_1 - C_6 伸烷基(例如 )，其中 L_S' 係視情況被 R_T 取代；選用 R_T 為取代基，譬如但不限於 $-C_1$ - C_6 烷基、 $-C_2$ - C_6 烯基、 $-C_1$ - C_6 烷基-OH、 $-C_1$ - C_6 烷基-O- C_1 - C_6 烷基、3-至6-員雜環(例如四氫呋喃基)或 C_3 - C_6 碳環基(例如苯基、環己基)； M' 為 $-NHC(O)-$ 、 $-N(Et)C(O)-$ 或 $-N(Me)C(O)-$ ；且 L_S'' 為鍵結。 R_D 較

佳為氫、-C₁-C₆烷基(例如甲基)、-O-C₁-C₆烷基(例如甲氧基、第三-丁氧基)、甲氧基甲基或-N(C₁-C₆烷基)₂(例如-NMe₂)。

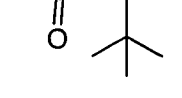


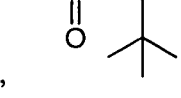
，其中在基團 T-R_D 內之碳上之立體化學可為 (R) 或 (S)。

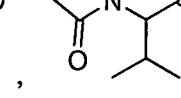
T 亦可為但不限於 $-L_S-M-L_S'$ ，其中 L_S 為鍵結；M 為 C(O)； L_S' 為 C_1-C_6 伸烷基 (例如 )，其中 L_S' 係視情況被 R_T 取代；選用 R_T 為取代基，譬如但不限於 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基-OH、 $-C_1-C_6$ 烷基-O- C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 碳環基 (例如苯基、環己基)。 R_D 係例如為 -OH；-OC(O)Me；-NH(C_1-C_6 烷基) (例如 -NHMe、-NH*Et*)；-N(C_1-C_6 烷基)₂ (例如 -NMe₂、-NEt₂)；3- 至 10-

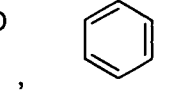
員雜環基(例如四氫吡咯基、四氫咪唑基、六氫嘧啶基、嗎福啉基、六氫吡啶基)，視情況被一或多個鹵素、酮基取代； C_3 - C_{10} 碳環(例如環戊基)，視情況被-OH取代； $-C_1$ - C_6 烷基(例如異丙基3-戊基)，視情況被-OH取代；或 NHR_T ，其中 R_T 為3-至6-員雜環基(例如噻唑基、嘧啶基)。T- R_D 包括但不限

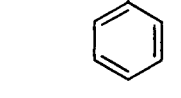
於：

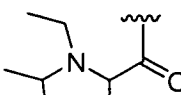


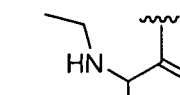


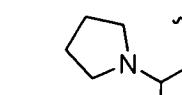


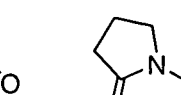


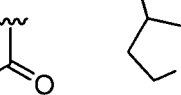


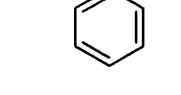


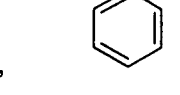


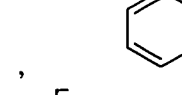


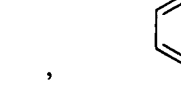


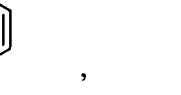


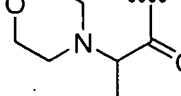


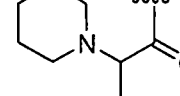


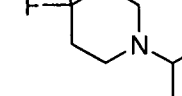


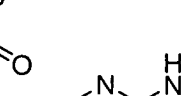


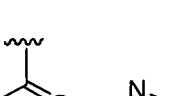


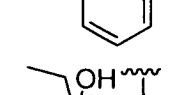


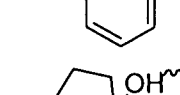




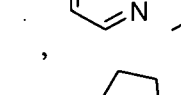


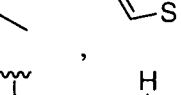




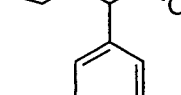








或



，其中在基團 T-R_D 內之碳上之立體化學可為 (R) 或 (S)。

關於下文所述之式I以及式I_A、I_B及I_C，包括其下方所述之個別與每一項具體實施例，R_A較佳為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基，其每一個係獨立

視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或C₃-C₆碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆鹵烷基、C₂-C₆鹵烯基或C₂-C₆鹵炔基；或-L_A-O-R_S、-L_A-S-R_S、-L_A-C(O)R_S、-L_A-OC(O)R_S、-L_A-C(O)OR_S、-L_A-N(R_SR_S')、-L_A-S(O)R_S、-L_A-SO₂R_S、-L_A-C(O)N(R_SR_S')、-L_A-N(R_S)C(O)R_S'、-L_A-N(R_S)C(O)-R_S'R_S'')、-L_A-N(R_S)SO₂R_S'、-L_A-SO₂N(R_SR_S')、-L_A-N(R_S)SO₂N(R_S'R_S'')、-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S'R_S'')、-L_A-OS(O)-R_S、-L_A-OS(O)₂-R_S、-L_A-S(O)₂OR_S、-L_A-S(O)OR_S、-L_A-OC(O)OR_S、-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'、-L_A-OC(O)N(R_SR_S')、-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'、-L_A-S(O)N(R_SR_S')或-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'，其中L_A為鍵結、C₁-C₆伸烷基、C₂-C₆伸烯基或C₂-C₆伸炔基。

更佳情況是，R_A為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或C₃-C₆碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、

膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基。

高度較佳情況是， R_A 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。

L_S 、 L_S' 及 L_S'' 在每一存在處較佳係各獨立選自鍵結；或 C_1 - C_6 伸烷基、 C_2 - C_6 伸烯基或 C_2 - C_6 伸炔基。

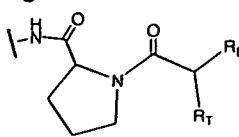
A與B可為相同或不同。同樣地， L_1 與 L_2 ，或Y與Z，或Y-A-與Z-B-，或-A- L_1 -與-B- L_2 -，可為相同或不同。於一些情況中，Y-A- L_1 -係與Z-B- L_2 -相同。於一些其他情況中，Y-A- L_1 -係與Z-B- L_2 -不同。

關於各式I化合物， L_K 在每一存在處亦可獨立選自鍵結； $-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S-$ ； $-L_S'-C(O)N(R_B)-L_S-$ ；或 C_1 - C_6 伸烷基、 C_2 - C_6 伸烯基、 C_2 - C_6 伸炔基、 C_3 - C_{10} 碳環或3-至10-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基，其中 L_S 與 L_S' 均如上文定義。

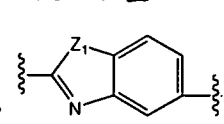
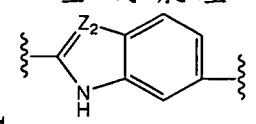
於一項具體實施例中，A、B及D係各獨立為苯基，且係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代。 L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基， L_3 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係

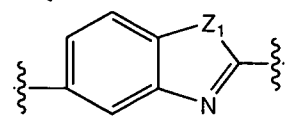
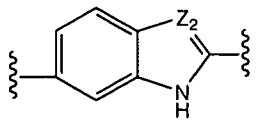
各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是， L_1 與 L_2 為 $-(CH_2)-$ ，且係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；且 L_3 為鍵結或 $-C(O)-$ 。Y為 $-L_S-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 或 $-N(R_B)C(O)C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ ，且Z為 $-L_S-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ 、 $-N(R_B)-C(O)C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 或 $-N(R_B)C(O)C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ 。 R_1 為 R_C ，且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，形成5-至6-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代； R_3 與 R_6 係各獨立為 R_C ，且 R_4 與 R_7 和彼等所連接之原子一起採用，形成5-至6-員碳環狀或雜環狀環，其係視情況被一或多個 R_A 取代。 R_8 為 R_C ，且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，形成5-至6-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；且 R_{10} 與 R_{13} 係各獨立為 R_C ，及 R_{11} 與 R_{14} 和彼等所連接之原子一起採用，形成5-至6-員碳環狀或雜環狀環，其係視情況被一或多個 R_A 取代。T較佳係在每一存在處獨立選自 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-C(O)-L_S''-$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$ ，其中 L_S' 較佳為 C_1-C_6 伸烷基(例如 $-CH_2-$)，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。

T 亦可但不限於選自 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}'-\text{L}_\text{S}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}'-\text{O}-\text{L}_\text{S}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})-\text{L}_\text{S}''$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{S}(\text{O})_2-\text{L}_\text{S}''$ 。在一些情況

中，Y 與 Z 之至少一個或 Y 與 Z 係獨立為 ，其中

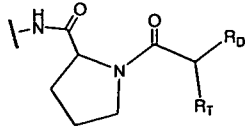
R_D 與 R_T 均如上文定義，且 R_D 之非限制性實例包括 5- 或 6-員雜環(例如吡啶基)，及 R_T 之非限制性實例包括 C_1 - C_6 烷基，視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_F 、 $-\text{O}-\text{R}_\text{B}$ 、 $-\text{S}-\text{R}_\text{B}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_\text{B}\text{R}_\text{B}')$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_\text{B}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_\text{B}$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。

於另一項具體實施例中，A 為  或 ，

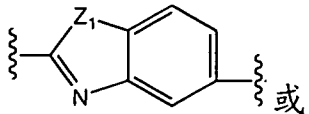
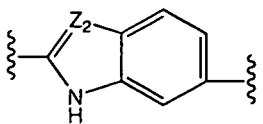
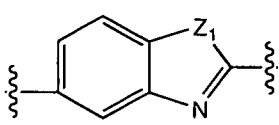
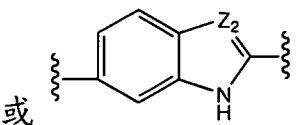
且視情況被一或多個 R_A 取代；B 為  或 ，且視情況被一或多個 R_A 取代；及 D 為 C_5 - C_6 碳環或 5- 至 6-員雜環(例如苯基)，且視情況被一或多個 R_A 取代。

Z_1 在每一存在處係獨立選自 O、S、NH 或 CH_2 ；且 Z_2 在每一存在處係獨立選自 N 或 CH。 L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基， L_3 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-\text{C}(\text{O})-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-\text{O}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{S}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_\text{S}$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是， L_1 與 L_2 為 $-(\text{CH}_2)-$ ，且係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-\text{O}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{S}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_\text{S}$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基

或氰基；且 L_3 為鍵結或 $-C(O)-$ 。Y 為 $-L_S-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 或 $-N(R_B)C(O)C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ ，且 Z 為 $-L_S-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 或 $-N(R_B)C(O)C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ 。 R_1 為 R_C ，且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，形成 5-至 6-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代； R_3 與 R_6 係各獨立為 R_C ，且 R_4 與 R_7 和彼等所連接之原子一起採用，形成 5-至 6-員碳環狀或雜環狀環，其係視情況被一或多個 R_A 取代。 R_8 為 R_C ，且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，形成 5-至 6-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；且 R_{10} 與 R_{13} 係各獨立為 R_C ，及 R_{11} 與 R_{14} 和彼等所連接之原子一起採用，形成 5-至 6-員碳環狀或雜環狀環，其係視情況被一或多個 R_A 取代。T 較佳係在每一存在處獨立選自 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$ ，其中 L_S' 較佳為 C_1-C_6 伸烷基（例如 $-CH_2-$ ），且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。T 亦可但不限於選自 $-C(O)-L_S'-L_S''-$ 、 $-C(O)-L_S'-O-L_S''-$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S''-$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-$ 。在一些情況中，Y 與 Z 之至少一

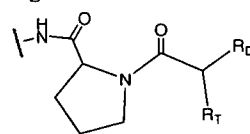
個或 Y 與 Z 係獨立為 ，其中 R_D 與 R_T 均如上文定義，且 R_D 之非限制性實例包括 5-或 6-員雜環（例如吡啶基），及 R_T 之非限制性實例包括 C_1-C_6 烷基，視情況在每一存在處

被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_F 、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_B')$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。

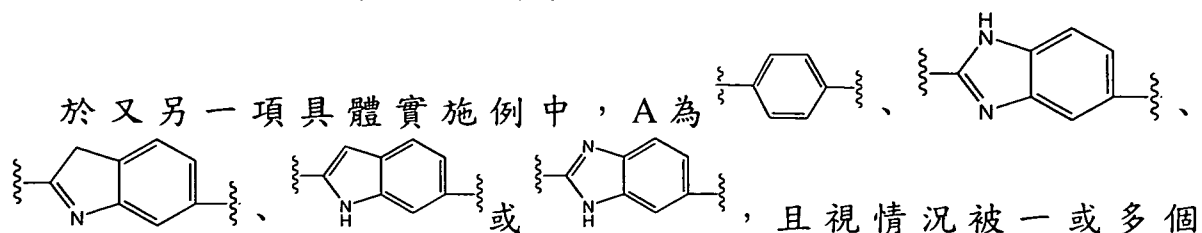
於又再另一項具體實施例中，A為苯基、或，且視情況被一或多個 R_A 取代；B為苯基、或，且視情況被一或多個 R_A 取

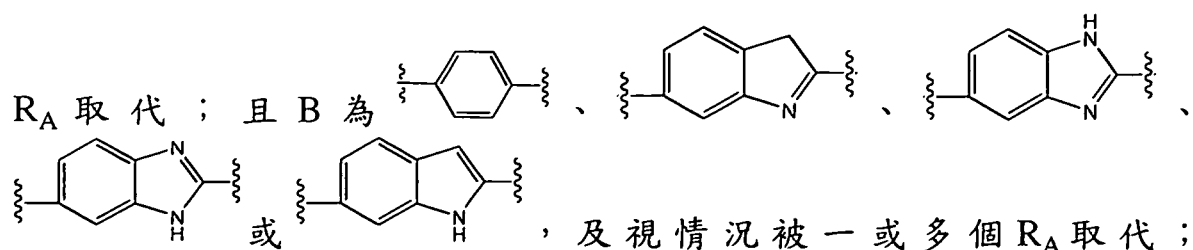
代；及D為 C_5 - C_6 碳環或5-至6-員雜環(例如苯基)，且視情況被一或多個 R_A 取代。 Z_1 在每一存在處係獨立選自O、S、NH或 CH_2 ；且 Z_2 在每一存在處係獨立選自N或CH。 L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基， L_3 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是， L_1 與 L_2 為 $-(CH_2)-$ ，且係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；且 L_3 為鍵結或 $-C(O)-$ 。Y為 $-L_S-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 或 $-N(R_B)C(O)C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ ，且Z為 $-L_S-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ 、 $-N(R_B)-C(O)C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 或 $-N(R_B)C(O)C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ 。 R_1 為 R_C ，且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，形成5-

至6-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代； R_3 與 R_6 係各獨立為 R_C ，且 R_4 與 R_7 和彼等所連接之原子一起採用，形成5-至6-員碳環狀或雜環狀環，其係視情況被一或多個 R_A 取代。 R_8 為 R_C ，且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，形成5-至6-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；且 R_{10} 與 R_{13} 係各獨立為 R_C ，且 R_{11} 與 R_{14} 和彼等所連接之原子一起採用，形成5-至6-員碳環狀或雜環狀環，其係視情況被一或多個 R_A 取代。 T 較佳係在每一存在處獨立選自 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$ ，其中 L_S' 較佳為 C_1-C_6 伸烷基(例如 $-\text{CH}_2-$)，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。 T 亦可但不限於選自 $-C(O)-L_S'-L_S''-$ 、 $-C(O)-L_S'-O-L_S''-$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S''-$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-$ 。在一些情況



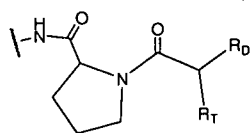
中， Y 與 Z 之至少一個或 Y 與 Z 係獨立為
 R_D 之非限制性實例包括5-或6-員雜環(例如吡啶基)，及 R_T 之非限制性實例包括 C_1-C_6 烷基，視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_F 、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_B')$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。





及 D 為 C_5 - C_6 碳環或 5-至 6-員雜環(例如苯基)，且視情況被一或多個 R_A 取代。 L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基， L_3 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是， L_1 與 L_2 為 $-(CH_2)-$ ，且係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；且 L_3 為鍵結或 $-C(O)-$ 。 Y 為 $-L_S-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3 R_4)-C(R_6 R_7)-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 或 $-N(R_B)C(O)C(R_3 R_4)-C(R_6 R_7)-T-R_D$ ，且 Z 為 $-L_S-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10} R_{11})-C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 或 $-N(R_B)C(O)-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ 。 R_1 為 R_C ，且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，形成 5-至 6-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代； R_3 與 R_6 係各獨立為 R_C ，且 R_4 與 R_7 和彼等所連接之原子一起採用，形成 5-至 6-員碳環狀或雜環狀環，其係視情況被一或多個 R_A 取代。 R_8 為 R_C ，且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，形成 5-至 6-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；且 R_{10} 與 R_{13} 係各獨立為 R_C ，及 R_{11} 與 R_{14} 和彼等所連接之原子一起採用，形成 5-至 6-員碳環狀或雜環狀環，

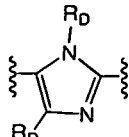
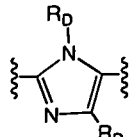
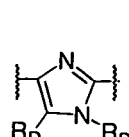
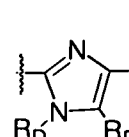
其係視情況被一或多個 R_A 取代。T 較佳係在每一存在處獨立選自 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$ ，其中 L_S' 較佳為 C_1-C_6 伸烷基 (例如 $-\text{CH}_2-$)，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-\text{OC}(O)R_S$ 、 $-\text{C}(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。T 亦可但不限於選自 $-C(O)-L_S'-L_S''-$ 、 $-C(O)-L_S'-O-L_S''-$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S''-$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-$ 。在一些情況中，Y 與 Z 之至少一個或 Y 與 Z 係獨立為



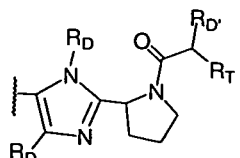
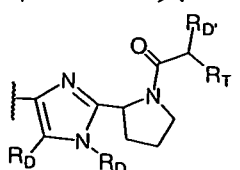
，其中 R_D 之非限制性實例包括 5- 或 6-員雜環 (例如吡啶基)，及 R_T 之非限制性實例包括 C_1-C_6 烷基，視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_F 、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_B')$ 、 $-\text{OC}(O)R_B$ 、 $-\text{C}(O)OR_B$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。

於一項具體實施例中，A、B 及 D 係各獨立為苯基，且係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代。 L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1-C_6 伸烷基， L_3 為鍵結、 C_1-C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-\text{OC}(O)R_S$ 、 $-\text{C}(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是， L_1 與 L_2 為 $-(\text{CH}_2)-$ ，且係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-\text{OC}(O)R_S$ 、 $-\text{C}(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；且 L_3 為鍵結或 $-C(O)-$ 。Y 為 $-G-C(R_1 R_2)-$

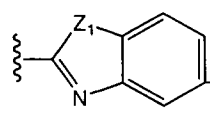
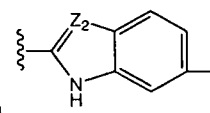
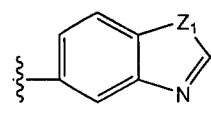
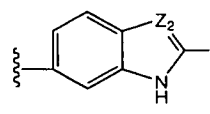
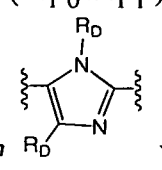
$N(R_5)-T-R_D$ 或 $-G-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ ，且 Z 為 $-G-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 或 $-G-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ 。 G 為 C_5-C_6 碳環或 5- 至 6-員

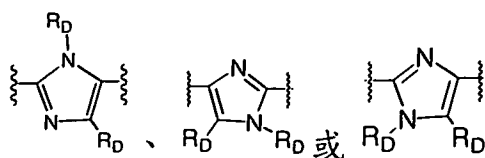
雜環，譬如 、、 或 。 R_1 為 R_C ，且

R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，形成 5- 至 6-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代； R_3 與 R_6 係各獨立為 R_C ，且 R_4 與 R_7 和彼等所連接之原子一起採用，形成 5- 至 6-員碳環狀或雜環狀環，其係視情況被一或多個 R_A 取代。 R_8 為 R_C ，且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，形成 5- 至 6-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；且 R_{10} 與 R_{13} 係各獨立為 R_C ，及 R_{11} 與 R_{14} 和彼等所連接之原子一起採用，形成 5- 至 6-員碳環狀或雜環狀環，其係視情況被一或多個 R_A 取代。 R_D 係如上文定義。 T 較佳係在每一存在處獨立選自 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$ ，其中 L_S' 較佳為 C_1-C_6 伸烷基 (例如 $-CH_2-$)，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。 T 亦可但不限於選自 $-C(O)-L_S'-L_S''-$ 、 $-C(O)-L_S'-O-L_S''-$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S''-$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-$ 。 在一些情況

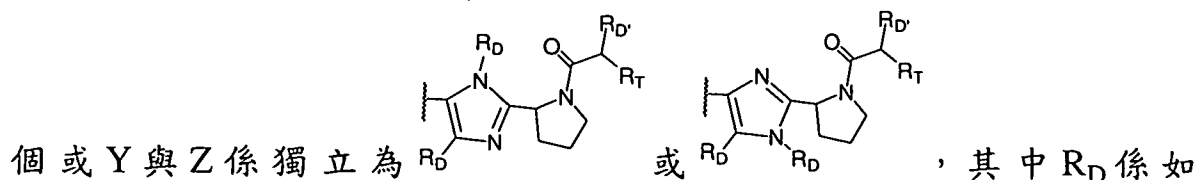
中， Y 與 Z 之至少一個或 Y 與 Z 係獨立為  或 ，其中 R_D 係如上文定義，且較佳為氫， $R_{D'}$ 為 R_D ，

且 R_D' 之非限制性實例包括 5- 或 6- 員雜環 (例如吡啶基)，及 R_T 之非限制性實例包括 C_1 - C_6 烷基，視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_F 、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_B')$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。

於另一項具體實施例中，A 為  或 ，且視情況被一或多個 R_A 取代；B 為  或 ，且視情況被一或多個 R_A 取代；及 D 為 C_5 - C_6 碳環或 5- 至 6- 員雜環 (例如苯基)，且視情況被一或多個 R_A 取代。 Z_1 在每一存在處係獨立選自 O、S、NH 或 CH_2 ；且 Z_2 在每一存在處係獨立選自 N 或 CH。 L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基， L_3 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是， L_1 與 L_2 為 $-(CH_2)-$ ，且係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；且 L_3 為鍵結或 $-C(O)-$ 。 Y 為 $-G-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 或 $-G-C(R_3 R_4)-C(R_6 R_7)-T-R_D$ ，且 Z 為 $-G-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 或 $-G-C(R_{10} R_{11})-C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ 。 G 為 C_5 - C_6 碳環或 5- 至 6- 員雜環，譬如 、

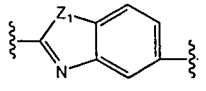
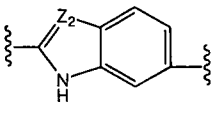
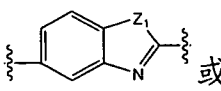
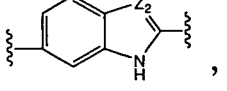
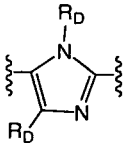
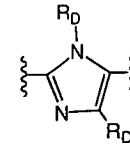
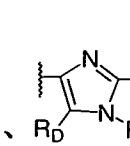
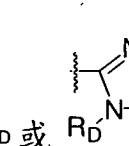


、 R_D 、 R_D 或 R_D 。 R_1 為 R_C ，且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，形成5-至6-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代； R_3 與 R_6 係各獨立為 R_C ，且 R_4 與 R_7 和彼等所連接之原子一起採用，形成5-至6-員碳環狀或雜環狀環，其係視情況被一或多個 R_A 取代。 R_8 為 R_C ，且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，形成5-至6-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；且 R_{10} 與 R_{13} 係各獨立為 R_C ，且 R_{11} 與 R_{14} 和彼等所連接之原子一起採用，形成5-至6-員碳環狀或雜環狀環，其係視情況被一或多個 R_A 取代。 R_D 係如上文定義。 T 較佳係在每一存在處獨立選自 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$ ，其中 L_S' 較佳為 C_1-C_6 伸烷基(例如 $-\text{CH}_2-$)，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-\text{O}-R_S$ 、 $-\text{S}-R_S$ 、 $-\text{N}(R_S R_S')$ 、 $-\text{OC}(O)R_S$ 、 $-\text{C}(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。 T 亦可但不限於選自 $-C(O)-L_S'-L_S''-$ 、 $-C(O)-L_S'-\text{O}-L_S''-$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S''-$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-$ 。在一些情況中， Y 與 Z 之至少一



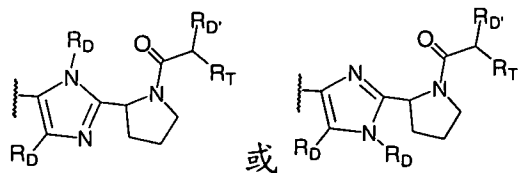
個或 Y 與 Z 係獨立為 R_D ，且較佳為氫， $R_{D'}$ 為 R_D ，且 $R_{D'}$ 之非限制性實例包括5-或6-員雜環(例如吡啶基)，及 R_T 之非限制性實例包括 C_1-C_6 烷基，視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_F 、 $-\text{O}-R_B$ 、 $-\text{S}-R_B$ 、 $-\text{N}(R_B R_B')$ 、 $-\text{OC}(O)R_B$ 、 $-\text{C}(O)OR_B$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基

或氰基。

於又再另一項具體實施例中，A為苯基、或, 且視情況被一或多個 R_A 取代；B為苯基、或, 且視情況被一或多個 R_A 取代；及D為 C_5 - C_6 碳環或5-至6-員雜環(例如苯基)，且視情況被一或多個 R_A 取代。 Z_1 在每一存在處係獨立選自 O、S、NH 或 CH_2 ；且 Z_2 在每一存在處係獨立選自 N 或 CH。 L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基， L_3 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是， L_1 與 L_2 為 $-(CH_2)-$ ，且係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；且 L_3 為鍵結或 $-C(O)-$ 。 Y 為 $-G-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 或 $-G-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ ，且 Z 為 $-G-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 或 $-G-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ 。 G 為 C_5 - C_6 碳環或5-至6-員雜環，譬如,,或。

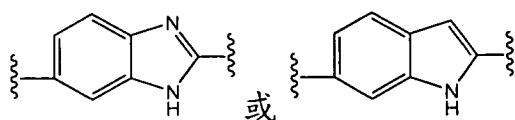
R_1 為 R_C ，且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，形成5-至6-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代； R_3 與 R_6 係各獨立為 R_C ，且 R_4 與 R_7 和彼等所連接之原子一起採用，形成5-至6-員碳環狀或雜環狀環，其係視情況被一或多個 R_A 取

代。R₈為R_C，且R₉與R₁₂和彼等所連接之原子一起採用，形成5-至6-員雜環，其係視情況被一或多個R_A取代；且R₁₀與R₁₃係各獨立為R_C，及R₁₁與R₁₄和彼等所連接之原子一起採用，形成5-至6-員碳環狀或雜環狀環，其係視情況被一或多個R_A取代。R_D係如上文定義。T較佳係在每一存在處獨立選自-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S"-或-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S"-，其中L_S'較佳為C₁-C₆伸烷基(例如-CH₂-)，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、R_T、-O-R_S、-S-R_S、-N(R_SR_S')、-OC(O)R_S、-C(O)OR_S、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。T亦可但不限於選自-C(O)-L_S'-L_S"-、-C(O)-L_S'-O-L_S"-、-C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S"-或-C(O)-L_S'-N(R_B)S(O)₂-L_S"-。在一些情況中，Y與Z之至少一個或Y與Z係獨立為



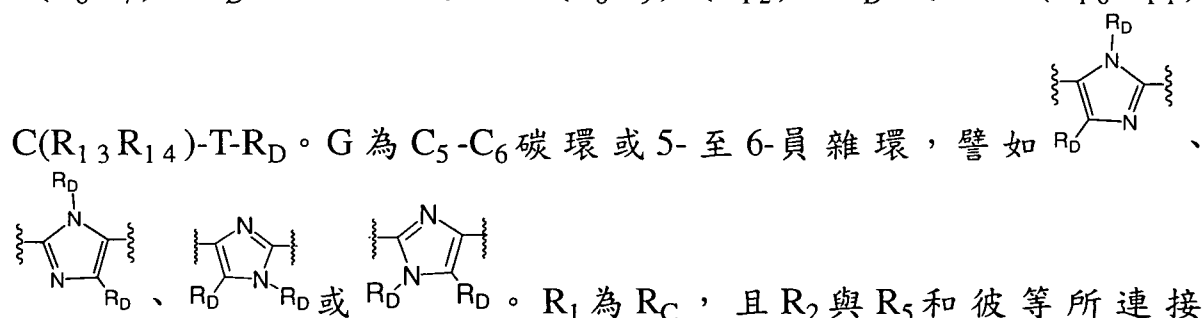
，其中R_D係如上文定義，且較佳為氫，R_D'為R_D，且R_D'之非限制性實例包括5-或6-員雜環(例如吡啶基)，及R_T之非限制性實例包括C₁-C₆烷基，視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、R_F、-O-R_B、-S-R_B、-N(R_BR_B')、-OC(O)R_B、-C(O)OR_B、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。

於又另一項具體實施例中，A為 、、、、或，且視情況被一或多個R_A取代；且B為 、、、



，且視情況被一或多個 R_A 取代；

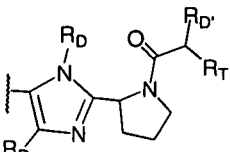
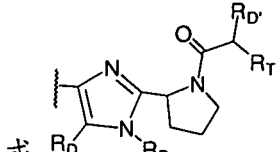
及 D 為 C_5 - C_6 碳環或 5-至 6-員雜環 (例如苯基)，且視情況被一或多個 R_A 取代。 L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基， L_3 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是， L_1 與 L_2 為 $-(CH_2)-$ ，且係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；且 L_3 為鍵結或 $-C(O)-$ 。 Y 為 $-G-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 或 $-G-C(R_3 R_4)-C(R_6 R_7)-T-R_D$ ，且 Z 為 $-G-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 或 $-G-C(R_{10} R_{11})-$

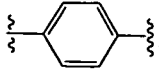


$C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ 。 G 為 C_5 - C_6 碳環或 5-至 6-員雜環，譬如

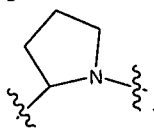
之原子一起採用，形成 5-至 6-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代； R_3 與 R_6 係各獨立為 R_C ，且 R_4 與 R_7 和彼等所連接之原子一起採用，形成 5-至 6-員碳環狀或雜環狀環，其係視情況被一或多個 R_A 取代。 R_8 為 R_C ，且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，形成 5-至 6-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；且 R_{10} 與 R_{13} 係各獨立為 R_C ，及 R_{11} 與 R_{14} 和彼等所連接之原子一起採用，形成 5-至 6-員碳環狀或雜環狀環，

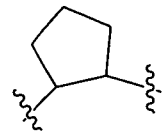
其係視情況被一或多個 R_A 取代。 R_D 係如上文定義。 T 較佳係在每一存在處獨立選自 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$ ，其中 L_S' 較佳為 C_1-C_6 伸烷基（例如 $-CH_2-$ ），且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。 T 亦可但不限於選自 $-C(O)-L_S'-L_S''-$ 、 $-C(O)-L_S'-O-L_S''-$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S''-$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-$ 。在一些情況中， Y 與 Z 之至少一

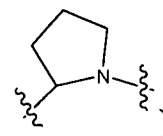
個或 Y 與 Z 係獨立為  或 ，其中 R_D 係如上文定義，且較佳為氫， $R_{D'}$ 為 R_D ，且 $R_{D'}$ 之非限制性實例包括 5- 或 6-員雜環（例如吡啶基），及 R_T 之非限制性實例包括 C_1-C_6 烷基，視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_F 、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_B')$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。

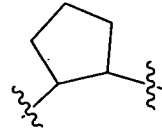
於一項具體實施例中， A 與 B 係各獨立為 5- 或 6-員碳環或雜環（例如苯基，譬如 ），且係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代。 X 較佳為 N 。 D 較佳為 C_5-C_6 碳環或 5- 至 6-員雜環（例如苯基），且視情況被一或多個 R_A 取代。 L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1-C_6 伸烷基，及 L_3 為鍵結、 C_1-C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、

-C(O)OR_S、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是，L₁與L₂係各獨立為C₁-C₆伸烷基(例如-CH₂-)，且L₃為鍵結。Y為-N(R_B)C(O)C(R₁R₂)N(R₅)-T-R_D或-N(R_B)C(O)C(R₃R₄)C(R₆R₇)-T-R_D，且Z為-N(R_B)C(O)C(R₈R₉)-N(R₁₂)-T-R_D或-N(R_B)C(O)C(R₁₀R₁₁)C(R₁₃R₁₄)-T-R_D。R₁為R_C，且R₂與R₅和彼等所連接之原子一起採用，形成5-至6-員雜環

(例如 )，其係視情況被一或多個R_A取代；R₃與R₆係各獨立為R_C，且R₄與R₇和彼等所連接之原子一起採用，形

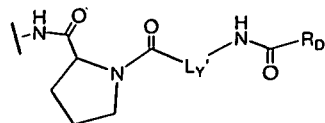
成5-至6-員碳環狀或雜環狀環(例如 )，其係視情況被一或多個R_A取代。R₈為R_C，且R₉與R₁₂和彼等所連接之原

子一起採用，形成5-至6-員雜環(例如 )，其係視情況被一或多個R_A取代；且R₁₀與R₁₃係各獨立為R_C，及R₁₁與R₁₄和彼等所連接之原子一起採用，形成5-至6-員碳環狀或雜環

狀環(例如 )，其係視情況被一或多個R_A取代。T較佳係在每一存在處獨立選自-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-或-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-。L_Y'係各獨立為L_S'，且較佳係各獨立為C₁-C₆伸烷基(例如-CH₂-)，及視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、R_T、-O-R_S、-S-R_S、-N(R_SR_S')、-OC(O)R_S、-C(O)OR_S、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。T亦可但不限於選自-C(O)-L_Y'-L_S"-、

$-C(O)-L_Y'-O-L_S''$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''$ 。

。在一些情況中，Y與Z之至少一個或Y與Z兩者係獨立為



，其中 R_D 之非限制性實例包括 (1) $-O-C_1-C_6$ 烷基、

$-O-C_2-C_6$ 烯基、 $-O-C_2-C_6$ 炔基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或

C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多

個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧

基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰

基、 C_3-C_6 碳環或 3- 至 6- 員雜環；或 (2) C_3-C_6 碳環或 3- 至 6- 員雜

環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代

基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝

基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1-C_6

烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基

或 C_2-C_6 鹵炔基；且 L_Y' 之非限制性實例包括 C_1-C_6 伸烷基，

視情況被鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、膦氧基、 $-O-C_1-C_6$

烷基、 $-O-C_2-C_6$ 烯基、 $-O-C_2-C_6$ 炔基或 3- 至 6- 員碳環或雜環取

代，該 3- 至 6- 員碳環或雜環係視情況被一或多個取代基取

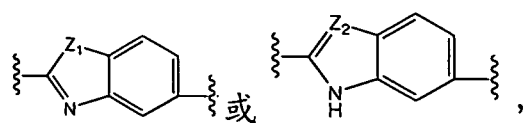
代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、

酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1-C_6 烷

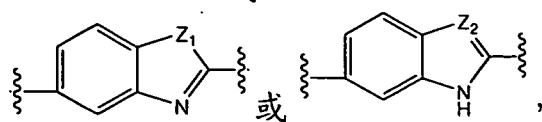
基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基或

C_2-C_6 鹵炔基。

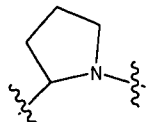
於另一項具體實施例中，A 為

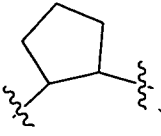


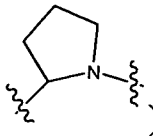
且視情況被一或多個 R_A 取代；B 為

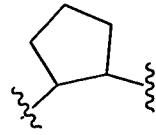


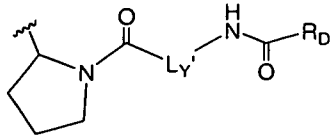
且視情況被一或多個 R_A 取代。 Z_1 在每一存在處係獨立選自 O、S、NH 或 CH_2 ；且 Z_2 在每一存在處係獨立選自 N 或 CH。 X 為 5- 或 6-員碳環或雜環或 6- 至 10-員雙環，且視情況被一或多個 R_A 取代。 X 較佳為 N。 D 較佳為 C_5 - C_6 碳環或 5- 至 6-員雜環(例如苯基)，且視情況被一或多個 R_A 取代。 L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基，及 L_3 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是， L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基(例如 $-CH_2-$)，且 L_3 為鍵結。 Y 為 $-L_S-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 或 $-L_S-C(R_3 R_4)-C(R_6 R_7)-T-R_D$ ，且 Z 為 $-L_S-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 或 $-L_S-C(R_{10} R_{11})-C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ 。 R_1 為 R_C ，且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一

起採用，形成 5- 至 6-員雜環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代； R_3 與 R_6 係各獨立為 R_C ，且 R_4 與 R_7 和彼等所連接之原子一起採用，形成 5- 至 6-員碳環狀或雜環狀環(例

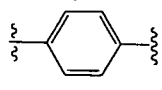
如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代。 R_8 為 R_C ，且

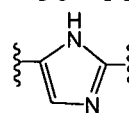
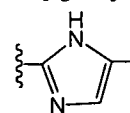
R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，形成 5- 至 6-員雜環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代；且 R_{10} 與 R_{13} 係各獨立為 R_C ，及 R_{11} 與 R_{14} 和彼等所連接之原子一起採用，

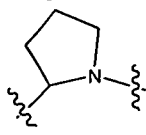
形成 5- 至 6-員 碳環狀或雜環狀環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代。T 較佳係在每一存在處獨立選自 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-L_S-$ 或 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-L_S-$ 。 $L_{Y'}$ 係各獨立為 L_S' ，且較佳係獨立為 C_1-C_6 伸烷基(例如 $-CH_2-$)，及視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。T 亦可但不限於選自 $-C(O)-L_{Y'}-L_S-$ 、 $-C(O)-L_{Y'}-O-L_S-$ 、 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)-L_S-$ 或 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-L_S-$ 。在一些情況中，Y 與 Z 之至少一個

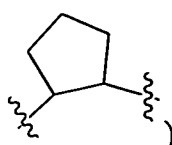
或 Y 與 Z 兩者係獨立為 ，其中 R_D 之非限制性實例包括 (1) $-O-C_1-C_6$ 烷基、 $-O-C_2-C_6$ 烯基、 $-O-C_2-C_6$ 炔基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_3-C_6 碳環或 3- 至 6-員雜環；或 (2) C_3-C_6 碳環或 3- 至 6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基或 C_2-C_6 鹵炔基；且 $L_{Y'}$ 之非限制性實例包括 C_1-C_6 伸烷基，視情況被鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、膦氧基、 $-O-C_1-C_6$ 烷基、 $-O-C_2-C_6$ 烯基、 $-O-C_2-C_6$ 炔基或

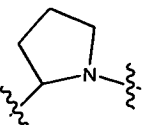
3-至6-員碳環或雜環取代，該3-至6-員碳環或雜環係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基。

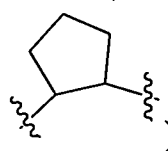
於又再更另一項具體實施例中，A與B係各獨立為5-或6-員碳環或雜環(例如A與B係各獨立為苯基，譬如 )，且係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代。X較佳為N。D較佳為 C_5 - C_6 碳環或5-至6-員雜環(例如苯基)，且視情況被一或多個 R_A 取代。 L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基，及 L_3 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是， L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基(例如 $-\text{CH}_2-$)，且 L_3 為鍵結。Y為 $-G-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 或 $-G-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ ，且Z為 $-G-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 或 $-G-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ 。G為 C_5 - C_6

碳環或5-至6-員雜環，譬如  或 ，且係視情況被一或多個 R_A 取代。 R_1 為 R_C ，且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子

一起採用，形成5-至6-員雜環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代； R_3 與 R_6 係各獨立為 R_C ，且 R_4 與 R_7 和彼等所連接之原子一起採用，形成5-至6-員碳環狀或雜環狀環

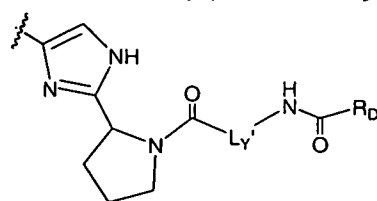
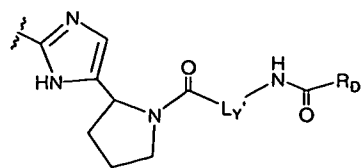
(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代。 R_8 為 R_C ，且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，形成 5- 至 6-員雜

環 (例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代；且 R_{10} 與 R_{13} 係各獨立為 R_C ，及 R_{11} 與 R_{14} 和彼等所連接之原子一起

採用，形成 5- 至 6-員碳環狀或雜環狀環 (例如 )，其

係視情況被一或多個 R_A 取代。T 較佳係在每一存在處獨立選自 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_Y'-\text{N}(\text{R}_B)\text{C}(\text{O})-\text{L}_S''-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_Y'-\text{N}(\text{R}_B)\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{L}_S''-$ 。 L_Y' 係各獨立為 L_S' ，且較佳係各獨立為 C_1-C_6 伸烷基 (例如 $-\text{CH}_2-$)，及視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-\text{O}-\text{R}_S$ 、 $-\text{S}-\text{R}_S$ 、 $-\text{N}(\text{R}_S\text{R}_S')$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_S$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。T 亦可但不限於選自 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_Y'-\text{L}_S''-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_Y'-\text{O}-\text{L}_S''-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_Y'-\text{N}(\text{R}_B)-\text{L}_S''-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_Y'-\text{N}(\text{R}_B)\text{S}(\text{O})_2-\text{L}_S''-$ 。在一些情況中，Y 與 Z 之至少一

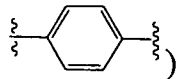
個或 Y 與 Z 兩者係獨立為



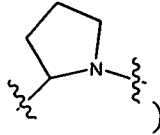
或

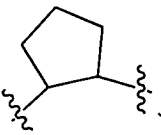
，其中 R_D 之非限制性實例包括 (1) $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基、 $-\text{O}-\text{C}_2-\text{C}_6$ 炔基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、

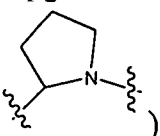
羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、
 氰基、 C_3-C_6 碳環或 3- 至 6- 員雜環；或 (2) C_3-C_6 碳環或 3- 至 6-
 員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個
 取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、
 硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、
 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵
 烯基或 C_2-C_6 鹵炔基；且 L_Y' 之非限制性實例包括 C_1-C_6 伸烷
 基，視情況被鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、膦氧基、
 $-O-C_1-C_6$ 烷基、 $-O-C_2-C_6$ 烯基、 $-O-C_2-C_6$ 炔基或 3- 至 6- 員碳環或
 雜環取代，該 3- 至 6- 員碳環或雜環係視情況被一或多個取代
 基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝
 基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1-C_6
 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基
 或 C_2-C_6 鹵炔基。

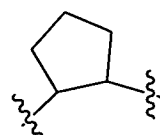
於又再另一項具體實施例中，A 與 B 係各獨立為 5- 或 6- 員
 碳環或雜環（例如，A 與 B 係各獨立為苯基，譬如 ），
 且係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代。X 較佳為 N。D 較佳
 為 C_5-C_6 碳環或 5- 至 6- 員雜環（例如苯基），且視情況被一或
 多個 R_A 取代。 L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1-C_6 伸烷基，及 L_3 為鍵結、
 C_1-C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或
 多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、
 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦
 酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是， L_1 與 L_2 係各
 獨立為 C_1-C_6 伸烷基（例如 $-CH_2-$ ），且 L_3 為鍵結。Y 為

$-N(R_B)C(O)C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 或 $-N(R_B)C(O)C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$,
 且 Z 為 $-G-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 或 $-G-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$; 或
 Y 為 $-G-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 或 $-G-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$, 且 Z 為
 $-N(R_B)C(O)C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 或 $-N(R_B)C(O)C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-$
 $T-R_D$ 。 R_1 為 R_C , 且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用 ,

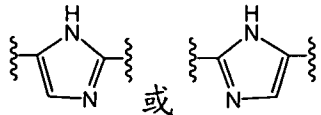
形成 5- 至 6-員雜環 (例如 ) , 其係視情況被一或多個
 R_A 取代 ; R_3 與 R_6 係各獨立為 R_C , 且 R_4 與 R_7 和彼等所連接之
 原子一起採用 , 形成 5- 至 6-員碳環狀或雜環狀環 (例如

) , 其係視情況被一或多個 R_A 取代 。 R_8 為 R_C , 且 R_9

與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用 , 形成 5- 至 6-員雜環 (例
 如 ) , 其係視情況被一或多個 R_A 取代 ; 且 R_{10} 與 R_{13}
 係各獨立為 R_C , 及 R_{11} 與 R_{14} 和彼等所連接之原子一起採用 ,

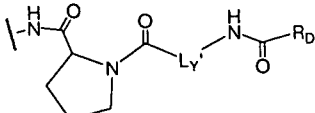
形成 5- 至 6-員碳環狀或雜環狀環 (例如 ) , 其係視情

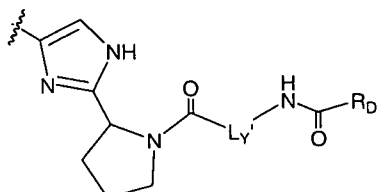
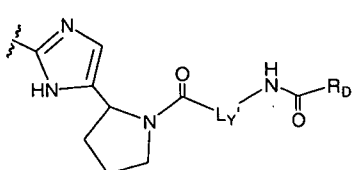
況被一或多個 R_A 取代 。 G 為 C_5-C_6 碳環或 5- 至 6-員雜環 , 譬如

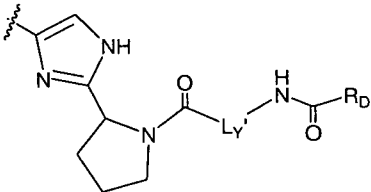
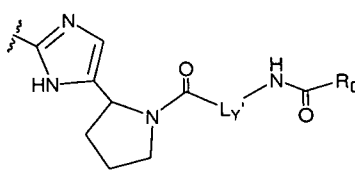


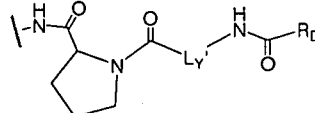
, 且係視情況被一或多個 R_A 取代 。 T 較佳係
 在每一存在處獨立選自 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ 或 $-C(O)-L_Y'-$
 $N(R_B)C(O)O-L_S''-$ 。 L_Y' 係各獨立為 L_S' , 且較佳係各獨立為
 C_1-C_6 伸烷基 (例如 $-CH_2-$) , 及視情況被一或多個取代基取
 代 , 取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、
 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基

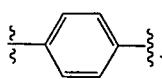
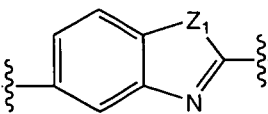
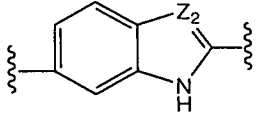
或氰基。T亦可但不限於選自 $-C(O)-L_Y'-L_S''-$ 、 $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-$ 。在一些情況

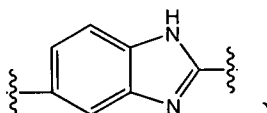
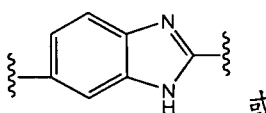
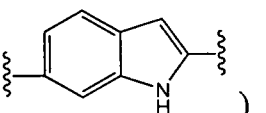
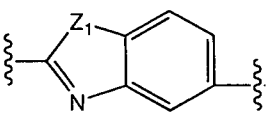
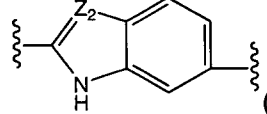
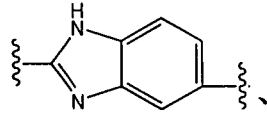
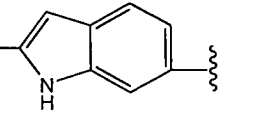
中，Y為如上文所述之 ，且Z為如上文所述

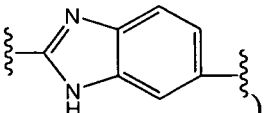
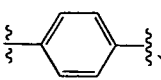
之  或 。於一些其他情況

中，Y為如上文所述之  或 

，且Z為如上文所述之 。

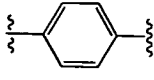
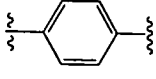
於又另一項具體實施例中，A為5-或6-員碳環或雜環(例如苯基，譬如 )，且B為  或 

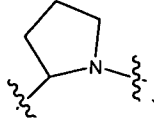
(例如 、 或 )；或A為  或  (例如 、

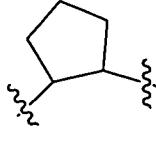
或 )，且B為5-或6-員碳環或雜環(例如苯基，譬如 )。A與B係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代。 Z_1

在每一存在處係獨立選自O、S、NH或 CH_2 ；且 Z_2 在每一存在處係獨立選自N或CH。X較佳為N。D較佳為 C_5-C_6 碳環或5-至6-員雜環(例如苯基)，且視情況被一或多個 R_A 取代。

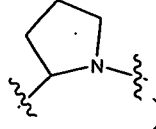
L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1-C_6 伸烷基，及 L_3 為鍵結、 C_1-C_6 伸烷基

或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是， L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基 (例如 $-CH_2-$)，且 L_3 為鍵結。當 A 為 5- 或 6-員碳環或雜環 (例如苯基，譬如 ) 時，Y 為 $-N(R_B)C(O)C(R_1 R_2)-N(R_5)-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ 、 $-G-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 或 $-G-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ ，且 Z 為 $-L_S-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 或 $-L_S-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ 。當 B 為 5- 或 6-員碳環或雜環 (例如苯基，譬如 ) 時，Y 為 $-L_S-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 或 $-L_S-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ ，且 Z 為 $-N(R_B)C(O)C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ 、 $-G-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 或 $-G-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ 。 R_1 為 R_C ，且 R_2 與 R_5 和彼等所

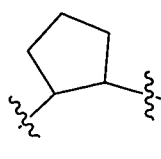
連接之原子一起採用，形成 5- 至 6-員雜環 (例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代； R_3 與 R_6 係各獨立為 R_C ，且 R_4 與 R_7 和彼等所連接之原子一起採用，形成 5- 至 6-員碳環狀或

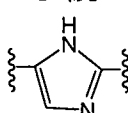
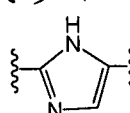
雜環狀環 (例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代。

R_8 為 R_C ，且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，形成 5-

至 6-員雜環 (例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

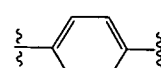
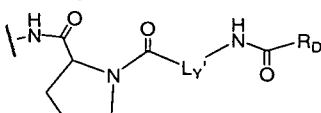
且 R_{10} 與 R_{13} 係各獨立為 R_C ，及 R_{11} 與 R_{14} 和彼等所連接之原子

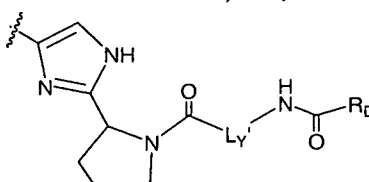
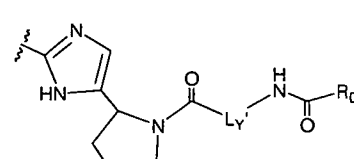
一起採用，形成5-至6-員碳環狀或雜環狀環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代。 G 為 C_5 - C_6 碳環或5-至6-員雜

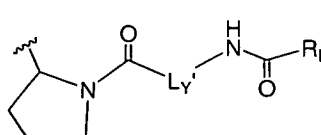
環，譬如  或 ，且係視情況被一或多個 R_A 取代。

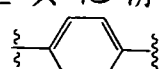
T 較佳係在每一存在處獨立選自 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-L_S$ 或 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-L_S$ 。 $L_{Y'}$ 係各獨立為 L_S ，且較佳係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基(例如 $-CH_2-$)，及視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。 T 亦可但不限於選自 $-C(O)-L_{Y'}-L_S$ 、 $-C(O)-L_{Y'}-O-L_S$ 、 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)-L_S$ 或 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-L_S$ 。

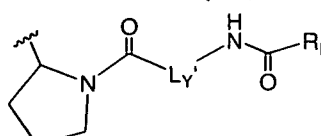
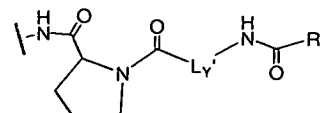
在一些情況中，當 A 為5-或6-員碳環或雜環(例如苯基，譬

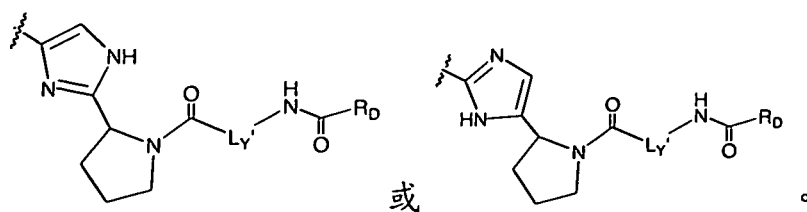
如 ) 時， Y 為如上文所述之 、

或  或 ，且 Z 為如上文所述

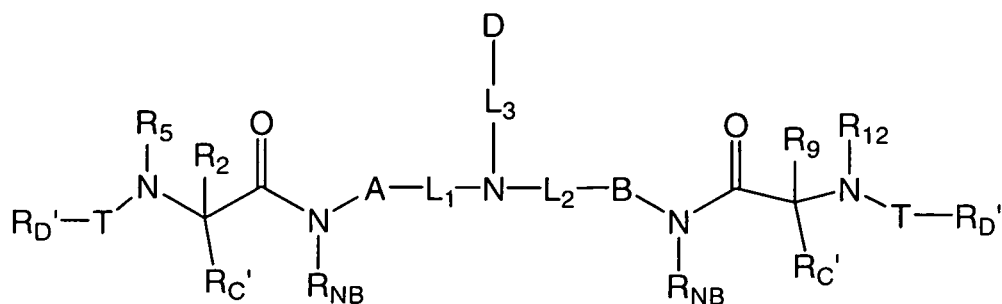
之 。於一些其他情況中，當 B 為5-或6-員碳

環或雜環(例如苯基，譬如 ) 時， Y 為如上文所述之

，且 Z 為如上文所述之 、



於另一方面，本發明之特徵為式 I_A 化合物，及其藥學上可接受之鹽。



I_A

其中：

R_{NB} 係各獨立選自 R_B；

R_{C'} 係各獨立選自 R_C；

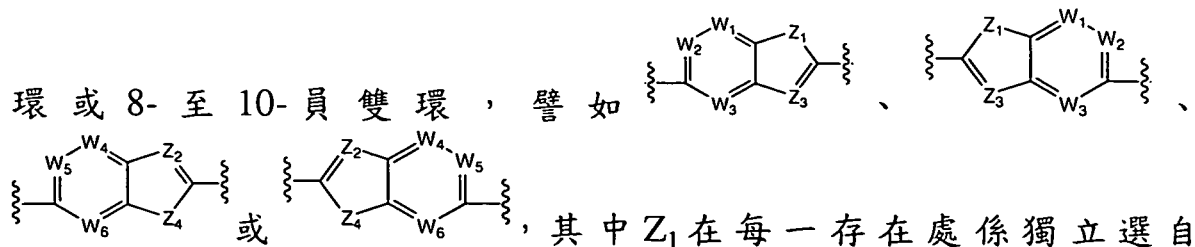
R_{D'} 係各獨立選自 R_D；

R₂ 與 R₅ 和彼等所連接之原子一起採用，形成 3- 至 8-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

R₉ 與 R₁₂ 和彼等所連接之原子一起採用，形成 3- 至 8-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

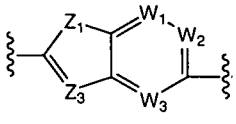
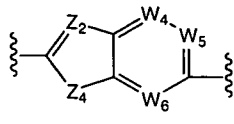
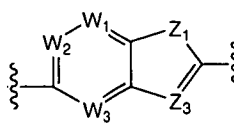
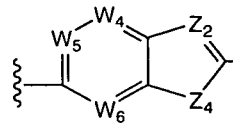
A, B, D, L₁, L₂, L₃, T, R_A, R_B, R_C 及 R_D 係如上文關於式 I 所述。

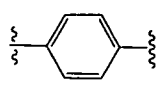
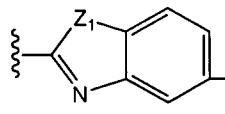
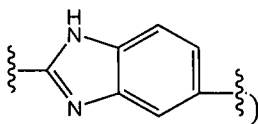
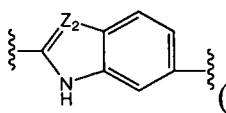
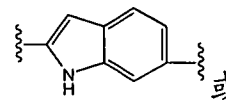
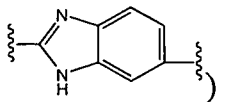
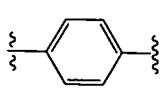
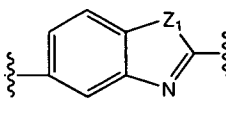
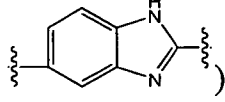
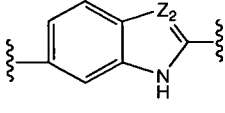
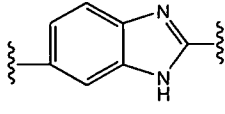
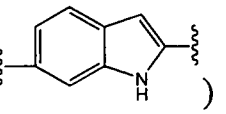
在此方面，A 與 B 較佳係獨立選自 C₅-C₆ 碳環、5- 至 6-員雜

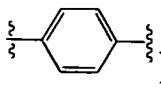
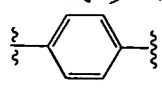


其中 Z₁ 在每一存在處係獨立選自 O、S、NH 或 CH₂，Z₂ 在每一存在處係獨立選自 N 或 CH，Z₃

在每一存在處係獨立選自 N 或 CH， Z_4 在每一存在處係獨立選自 O、S、NH 或 CH_2 ，且 W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 及 W_6 在每一存在處係各獨立選自 CH 或 N。A 與 B 係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代。

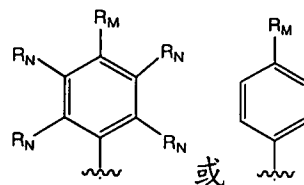
更佳情況是，A 係選自 C_5 - C_6 碳環、5-至 6-員雜環、
 或 , 且視情況被一或多個 R_A 取代；B
 係選自 C_5 - C_6 碳環、5-至 6-員雜環、
 或 ,
 且視情況被一或多個 R_A 取代，其中 $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, W_1, W_2, W_3, W_4, W_5, W_6$ 均如上文定義。較佳情況是， Z_3 為 N，且 Z_4 為 NH。

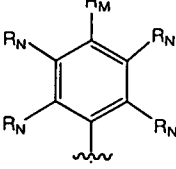
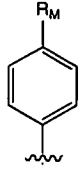
例如，A 可選自苯基（例如 ）、（例如 ）或 （例如 ）或 ），且
 視情況被一或多個 R_A 取代；而 B 可選自苯基（例如 ）、（例如 ）或 （例如 ）或 ），且視情況被一或多個 R_A 取代。

高度較佳情況是，A 與 B 係獨立選自 C_5 - C_6 碳環或 5-至 6-員雜環，且係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代。較佳情況是，A 與 B 之至少一個為苯基（例如 ），且視情況被一或多個 R_A 取代。例如，A 與 B 兩者可各獨立為苯基（例如 ），且係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代。

D 較佳係選自 C_5 - C_6 碳環、5-至 6-員雜環或 8-至 10-員雙環，

且視情況被一或多個 R_A 取代。D 較佳亦可選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。更佳情況是，D 為 C_5 - C_6 碳環、5-至6-員雜環或6-至10-員雙環，且係被一或多個 R_M 取代，其中 R_M 為鹵素、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基或 $-L_S-R_E$ 。亦較佳情況是，D 為苯基，且視情況被一或多個 R_A 取代。更佳情況是，D 為苯基，且係被一或多個 R_M 取代，其中 R_M 係如

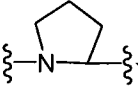
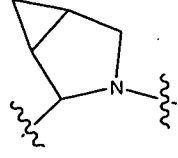


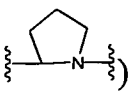
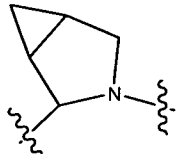
上文定義。高度較佳情況是，D 為  或 ，其中 R_M 係如上文定義，且各 R_N 係獨立選自 R_D ，及較佳為氫。

較佳情況是， R_M 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3 - C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基。更佳情況是， R_M 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基；或 C_1 - C_6

烷基 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基或羧基。高度較佳情況是， R_M 為 C_1-C_6 烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基或羧基。

L_1 與 L_2 較佳係獨立為 C_1-C_6 伸烷基，且 L_3 較佳係選自鍵結、 C_1-C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ 。 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。更佳情況是， L_1 與 L_2 為 $-(CH_2)-$ ，且係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；且 L_3 為鍵結或 $-C(O)-$ 。

R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，較佳係形成 5- 至 6-員雜環 (例如 ) 或 6- 至 8-員雙環 (例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代。

R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，較佳係形成 5- 至 6-員雜環 (例如 ) 或 6- 至 8-員雙環 (例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代。

$-T-R_D'$ 可在每一存在處但不限於獨立選自 $-C(O)-L_S'-R_D'$ 、

$-C(O)O-L_S'-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-C(O)O-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_S'--N(R_B)-L_S''-R_D'$ 。較佳情況是， $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_S'-M'-L_S''-R_D'$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_S'-M'-L_S''-R_D'$ 。更佳情況是， $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-C(O)O-L_S''-R_D'$ 。

$-T-R_D'$ 亦可在每一存在處但不限於獨立選自 $-C(O)-L_Y'-R_D'$ 、 $-C(O)O-L_Y'-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-C(O)O-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y'--N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_Y'--N(R_B)-L_S''-R_D'$ ，其中 L_Y' 係各獨立為 L_S' ，且較佳係各獨立為 C_1-C_6 伸烷基（例如 $-CH_2-$ ），及視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是， $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ 。更佳情況是， $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 。高度較佳情況是， $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'$ ，其中 L_Y' 較佳係各獨立為 C_1-C_6 伸烷基（例如 $-CH_2-$ ），且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。

R_{NB} 與 R_C' 較佳為氫，且 R_D' 較佳係在每一存在處獨立選自 L_A ，或 5- 或 6-員碳環或雜環，其係視情況被一或多個鹵素、 R_T 、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_B')$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基取代。更佳情況是， R_D' 在每一存在處係獨立選自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_3-C_6 碳環或 3- 至 6-員雜環；或 C_3-C_6 碳環或 3- 至 6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基或 C_2-C_6 鹵炔基。

關於各式 I_A 化合物， L_K 亦可在每一存在處獨立選自鍵結； $-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S-$ ； $-L_S'-C(O)N(R_B)-L_S-$ ；或 C_1-C_6 伸烷基、 C_2-C_6 伸烯基、 C_2-C_6 伸炔基、 C_3-C_{10} 碳環或 3- 至 10-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基，其中 L_S 與 L_S' 均如上文定義。

R_A 較佳為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或

多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3 - C_6 碳環或 3- 至 6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基；或 $-L_A-O-R_S$ 、 $-L_A-S-R_S$ 、 $-L_A-C(O)R_S$ 、 $-L_A-OC(O)R_S$ 、 $-L_A-C(O)OR_S$ 、 $-L_A-N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-S(O)R_S$ 、 $-L_A-SO_2 R_S$ 、 $-L_A-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-L_A-SO_2 N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)SO_2 N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-OS(O)-R_S$ 、 $-L_A-OS(O)_2-R_S$ 、 $-L_A-S(O)_2 OR_S$ 、 $-L_A-S(O)OR_S$ 、 $-L_A-OC(O)OR_S$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-L_A-OC(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$ 、 $-L_A-S(O)N(R_S R_S')$ 或 $-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ ，其中 L_A 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基、 C_2 - C_6 伸烯基或 C_2 - C_6 伸炔基。

更佳情況是， R_A 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3 - C_6 碳環或 3- 至 6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、

C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基或 C_2-C_6 鹵炔基。

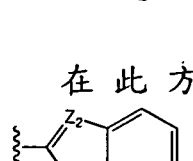
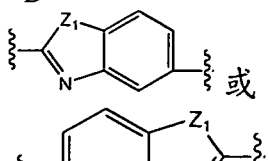
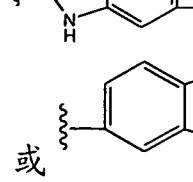
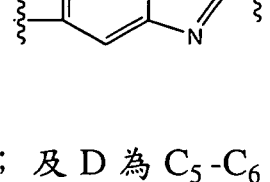
高度較佳情況是， R_A 為鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巯基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。

L_S 、 L_S' 及 L_S'' 在每一存在處較佳係各獨立選自鍵結；或 C_1-C_6 伸烷基、 C_2-C_6 伸烯基或 C_2-C_6 伸炔基。

A 與 B 可為相同或不同。同樣地， L_1 與 L_2 可為相同或不同。

在此方面之一項具體實施例中，A、B 及 D 係各獨立為苯基，且係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代。 L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1-C_6 伸烷基， L_3 為鍵結、 C_1-C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是， L_1 與 L_2 為 $-(CH_2)-$ ，且係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；且 L_3 為鍵結或 $-C(O)-$ 。 $-T-R_D'$ 在每一存在處較佳係獨立選自 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ ，其中 L_S' 較佳為 C_1-C_6 伸烷基（例如 $-CH_2-$ ），且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝

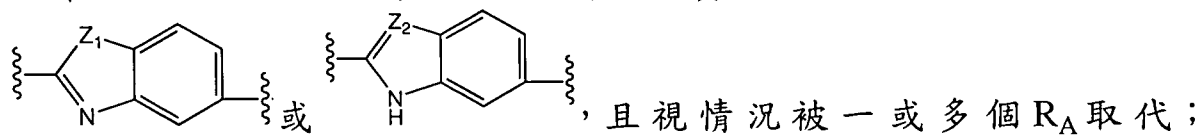
基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。 $-T-R_D'$ 亦可但不限於選自 $-C(O)-L_S'-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-O-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ 。

在此方面之另一項具體實施例中，A 為  或 ，且視情況被一或多個 R_A 取代；B 為  或 ，且視情況被一或多個 R_A 取代；及 D 為 C_5 - C_6

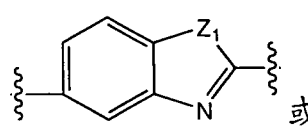
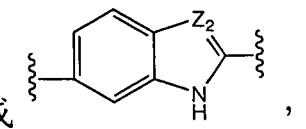
碳環或 5-至 6-員雜環（例如苯基），且視情況被一或多個 R_A 取代。 Z_1 在每一存在處係獨立選自 O、S、NH 或 CH_2 ；且 Z_2 在每一存在處係獨立選自 N 或 CH。 L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基， L_3 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是， L_1 與 L_2 為 $-(CH_2)-$ ，且係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；且 L_3 為鍵結或 $-C(O)-$ 。 $-T-R_D'$ 在每一存在處較佳係獨立選自 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ ，其中 L_S' 較佳為 C_1 - C_6 伸烷基（例如 $-CH_2-$ ），且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。T 亦可但不限於選自 $-C(O)-L_S'-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-O-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-$

$L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ 。

在此方面之又再另一項具體實施例中，A為苯基、



B為苯基、


 或
 
 ，且視情況被一或多個 R_A 取代；

及D為 C_5 - C_6 碳環或5-至6-員雜環(例如苯基)，

且視情況被一或多個 R_A 取代。 Z_1 在每一存在處係獨立選自

O、S、NH或 CH_2 ；且 Z_2 在每一存在處係獨立選自N或CH。

L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基， L_3 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個取代基取代，

取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。

較佳情況是， L_1 與 L_2 為 $-(CH_2)-$ ，且係各獨立視情況被一或多個取代基取代，

取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；

且 L_3 為鍵結或 $-C(O)-$ 。

$-T-R_D'$ 在每一存在處較佳係獨立選自 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-$

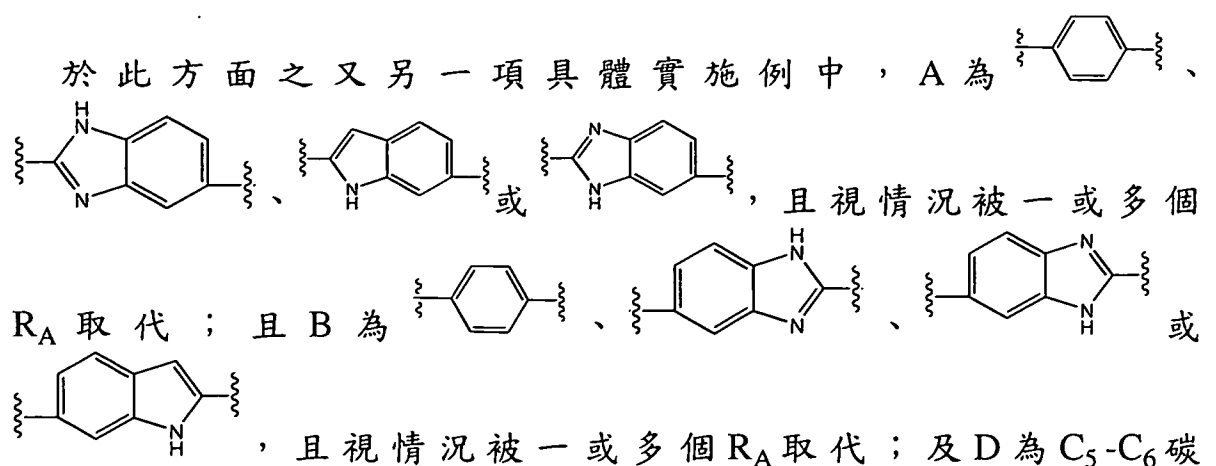
$L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ ，其中 L_S' 較佳為 C_1 - C_6

伸烷基(例如 $-CH_2-$)，且視情況被一或多個取代基取代，

取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。

$-T-R_D'$ 亦可但不限於選自 $-C(O)-L_S'-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-$

$O-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ 。

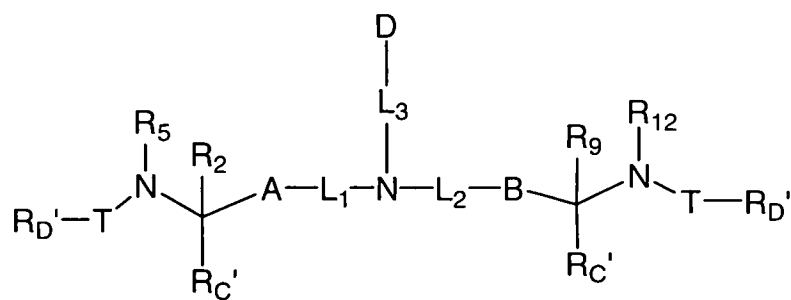


環或 5- 至 6-員雜環(例如苯基)，且視情況被一或多個 R_A 取代。 L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基， L_3 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是， L_1 與 L_2 為 $-(CH_2)-$ ，且係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；且 L_3 為鍵結或 $-C(O)-$ 。 $-T-R_D'$ 在每一存在處較佳係獨立選自 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ ，其中 L_S' 較佳為 C_1 - C_6 伸烷基(例如 $-CH_2-$)，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。 $-T-R_D'$ 亦可但不限於選自 $-C(O)-L_S'-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-O-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-S(O)_2-L_S''-R_D'$ 。

於此方面之進一步具體實施例中，A、B 及 D 係各獨立為 C_5 - C_6 碳環、5- 至 6-員雜環(例如，A、B 及 D 係各獨立為苯基)

，且係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代。 L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基，及 L_3 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是， L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基（例如 $-\text{CH}_2-$ ），且 L_3 為鍵結。 $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-C(O)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ ，其中 L_Y' 為 C_1 - C_6 伸烷基（例如 $-\text{CH}_2-$ ），且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基，且 L_S'' 較佳為鍵結。 $-T-R_D'$ 亦可但不限於選自 $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ 。

於又另一方面，本發明之特徵為式 I_B 化合物，及其藥學上可接受之鹽：



I_B

其中：

R_C' 係各獨立選自 R_C ；

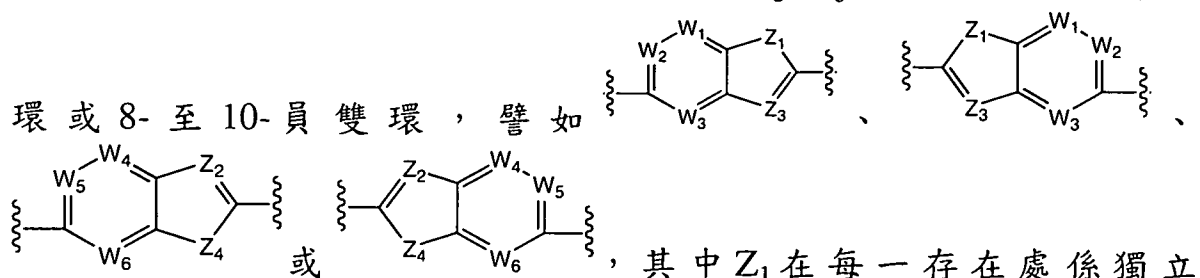
R_D' 係各獨立選自 R_D ；

R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，形成 3- 至 8-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，形成 3- 至 8-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

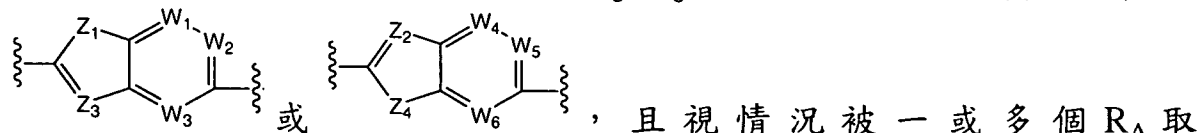
A, B, D, L_1 , L_2 , L_3 , T, R_A , R_C 及 R_D 係如上文關於式 I 所述。

在此方面，A 與 B 較佳係獨立選自 C_5 - C_6 碳環、5- 至 6-員雜

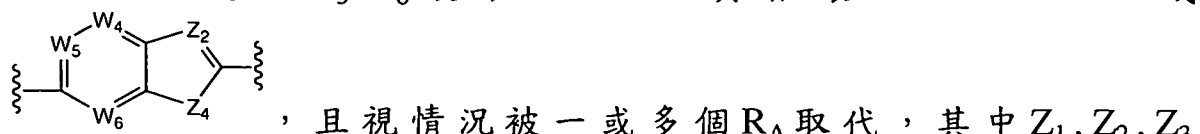


選自 O、S、NH 或 CH_2 ， Z_2 在每一存在處係獨立選自 N 或 CH， Z_3 在每一存在處係獨立選自 N 或 CH， Z_4 在每一存在處係獨立選自 O、S、NH 或 CH_2 ，且 W_1 , W_2 , W_3 , W_4 , W_5 及 W_6 在每一存在處係各獨立選自 CH 或 N。A 與 B 係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代。

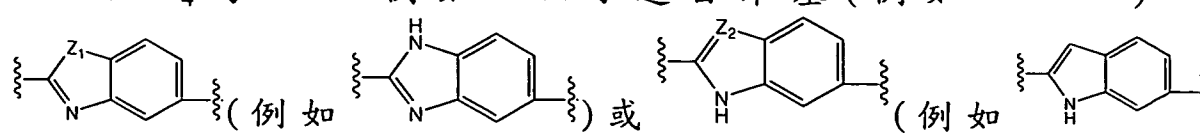
更佳情況是，A 係選自 C_5 - C_6 碳環、5- 至 6-員雜環、

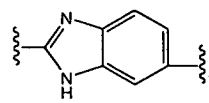
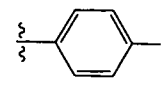
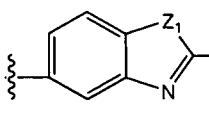
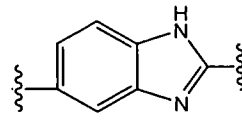
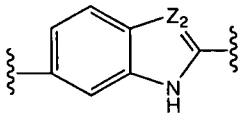
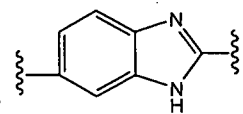
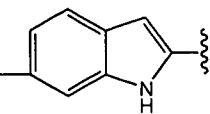


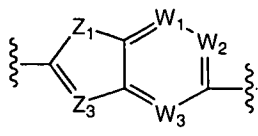
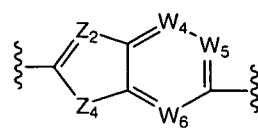
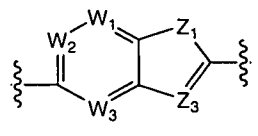
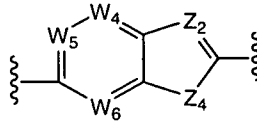
代；B 係選自 C_5 - C_6 碳環、5- 至 6-員雜環、

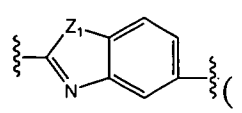
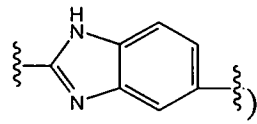
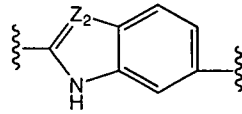
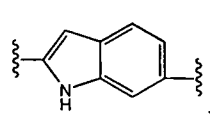
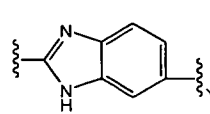
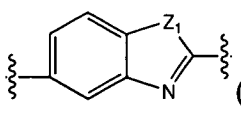
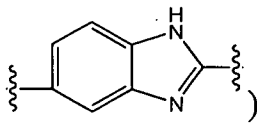
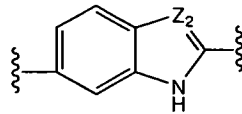
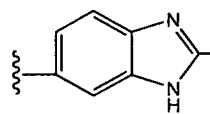
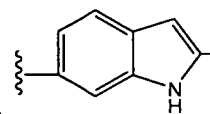


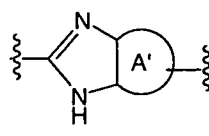
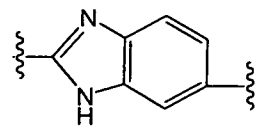
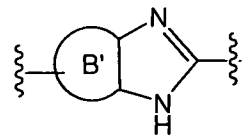
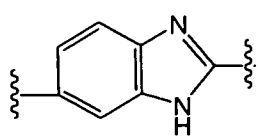
Z_4 , W_1 , W_2 , W_3 , W_4 , W_5 , W_6 均如上文定義。較佳情況是， Z_3 為 N，且 Z_4 為 NH。例如，A 可選自苯基（例如



或 )，且視情況被一或多個 R_A 取代；而 B 可選自苯基 (例如 )、 (例如 ) 或  (例如  或 )，且視情況被一或多個 R_A 取代。

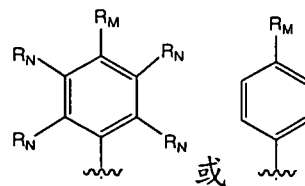
高度較佳情況是，A 係選自  或 ，且視情況被一或多個 R_A 取代；B 係選自  或 ，且視情況被一或多個 R_A 取代，其中 $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, W_1, W_2, W_3, W_4, W_5, W_6$ 均如上文定義。較佳情況是， Z_3 為

N，且 Z_4 為 NH。例如，A 可選自  (例如 ) 或  (例如  或 )，且視情況被一或多個 R_A 取代；而 B 可選自  (例如 ) 或  (例如  或 )，且視情況被一或多個 R_A 取代。

亦較佳情況是，A 為  (例如 )，且 B 為  (例如 )， A' 與 B' 係獨立選自 C_5 - C_6 碳環或 5-至 6-員雜環，且 A 與 B 係獨立視情況被一或多個 R_A

取代。

D較佳係選自 C_5 - C_6 碳環、5-至6-員雜環或8-至10-員雙環，且視情況被一或多個 R_A 取代。D較佳亦可選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。更佳情況是，D為 C_5 - C_6 碳環、5-至6-員雜環或6-至10-員雙環，且係被一或多個 R_M 取代，其中 R_M 為鹵素、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基或 $-L_S-R_E$ 。亦較佳情況是，D為苯基，且視情況被一或多個 R_A 取代。更佳情況是，D為苯基，且係被一或多個 R_M 取代，其中 R_M 係如

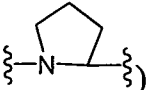
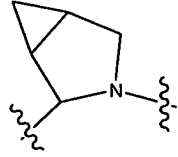


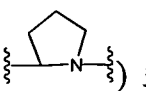
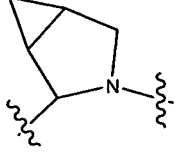
上文定義。高度較佳情況是，D為 或 ，其中 R_M 係如上文定義，且各 R_N 係獨立選自 R_D ，及較佳為氫。

較佳情況是， R_M 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3 - C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、

C₂-C₆炔基、C₁-C₆鹵烷基、C₂-C₆鹵烯基或C₂-C₆鹵炔基。更佳情況是，R_M為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基；或C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基或羧基。高度較佳情況是，R_M為C₁-C₆烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基或羧基。

L₁與L₂較佳係獨立為C₁-C₆伸烷基，且L₃較佳係選自鍵結、C₁-C₆伸烷基或-C(O)-。L₁、L₂及L₃係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、R_T、-O-R_S、-S-R_S、-N(R_SR_S')、-OC(O)R_S、-C(O)OR_S、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。更佳情況是，L₁與L₂為-(CH₂)-，且係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、R_T、-O-R_S、-S-R_S、-N(R_SR_S')、-OC(O)R_S、-C(O)OR_S、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；且L₃為鍵結或-C(O)-。

R₂與R₅和彼等所連接之原子一起採用，較佳係形成5-至6-員雜環(例如 ) 或6-至8-員雙環(例如 )，其係視情況被一或多個R_A取代。

R₉與R₁₂和彼等所連接之原子一起採用，較佳係形成5-至6-員雜環(例如 ) 或6-至8-員雙環(例如 )，其係

視情況被一或多個 R_A 取代。

$-T-R_D'$ 可在每一存在處但不限於獨立選自 $-C(O)-L_S'-R_D'$ 、 $-C(O)O-L_S'-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_S'--N(R_B)-L_S''-R_D'$ 。較佳情況是， $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_S'-M'-L_S''-R_D'$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_S'-M'-L_S''-R_D'$ 。更佳情況是， $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 。

$-T-R_D'$ 亦可在每一存在處但不限於獨立選自 $-C(O)-L_Y'-R_D'$ 、 $-C(O)O-L_Y'-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y'--N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_Y'--N(R_B)-L_S''-R_D'$ ，其中 L_Y' 係各獨立為 L_S' ，且較佳係各獨立為 C_1-C_6 伸烷基（例如 $-CH_2-$ ），且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是， $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ 。更佳情況是， $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 。高度較佳情況是， $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'$ ，其中 L_Y' 較佳係各獨立為 C_1-C_6 伸烷基（例如 $-CH_2-$ ），且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、

-O-R_S、-S-R_S、-N(R_SR_S')、-OC(O)R_S、-C(O)OR_S、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。

R_C'較佳為氫，且R_D'在每一存在處較佳係獨立選自L_A，或5-或6-員碳環或雜環，其係視情況被一或多個鹵素、R_T、-O-R_B、-S-R_B、-N(R_BR_B')、-OC(O)R_B、-C(O)OR_B、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基取代。更佳情況是，R_D'在每一存在處係獨立選自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、C₃-C₆碳環或3-至6-員雜環；或C₃-C₆碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆鹵烷基、C₂-C₆鹵烯基或C₂-C₆鹵炔基。

關於各式I_B化合物，L_K亦可在每一存在處獨立選自鍵結；-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S-；-L_S'-C(O)N(R_B)-L_S-；或C₁-C₆伸烷基、C₂-C₆伸烯基、C₂-C₆伸炔基、C₃-C₁₀碳環或3-至10-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、R_T、-O-R_S、-S-R_S、-N(R_SR_S')、-OC(O)R_S、-C(O)OR_S、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基，其中L_S與L_S'均如上文定義。

R_A較佳為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、

膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3-C_6 碳環或 3- 至 6- 員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基或 C_2-C_6 鹵炔基；或 $-L_A-O-R_S$ 、 $-L_A-S-R_S$ 、 $-L_A-C(O)R_S$ 、 $-L_A-OC(O)R_S$ 、 $-L_A-C(O)OR_S$ 、 $-L_A-N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-S(O)R_S$ 、 $-L_A-SO_2 R_S$ 、 $-L_A-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-L_A-SO_2 N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)SO_2 N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-OS(O)-R_S$ 、 $-L_A-OS(O)_2-R_S$ 、 $-L_A-S(O)_2 OR_S$ 、 $-L_A-S(O)OR_S$ 、 $-L_A-OC(O)OR_S$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-L_A-OC(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$ 、 $-L_A-S(O)N(R_S R_S')$ 或 $-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ ，其中 L_A 為鍵結、 C_1-C_6 伸烷基、 C_2-C_6 伸烯基或 C_2-C_6 伸炔基。

更佳情況是， R_A 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3-C_6 碳環或 3- 至 6- 員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選

自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基。

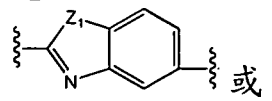
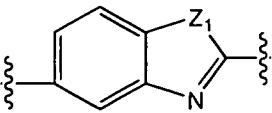
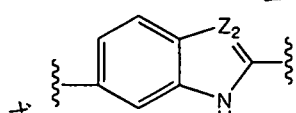
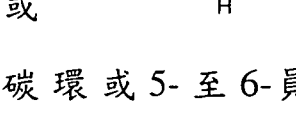
高度較佳情況是， R_A 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。

L_S 、 L_S' 及 L_S'' 在每一存在處較佳係各獨立選自鍵結；或 C_1 - C_6 伸烷基、 C_2 - C_6 伸烯基或 C_2 - C_6 伸炔基。

A與B可為相同或不同。同樣地， L_1 與 L_2 可為相同或不同。

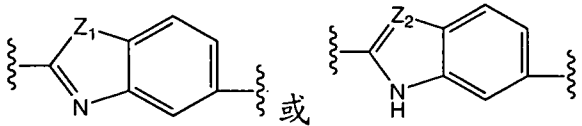
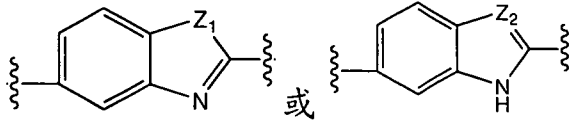
在此方面之一項具體實施例中，A、B及D係各獨立為苯基，且係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代。 L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基， L_3 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是， L_1 與 L_2 為 $-(CH_2)-$ ，且係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；且 L_3 為鍵結或 $-C(O)-$ 。 $-T-R_D'$ 在每一存在處較佳係獨立選自 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ ，其中 L_S' 較佳為 C_1 - C_6 伸烷基(例

如 $-\text{CH}_2-$), 且視情況被一或多個取代基取代, 取代基選自鹵素、 R_T 、 $-\text{O}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{S}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_\text{S}$ 、硝基、磷氧基、磷酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。 $-\text{T}-\text{R}_\text{D}'$ 亦可但不限於選自 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}'-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}'-\text{O}-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{S}(\text{O})_2-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$ 。

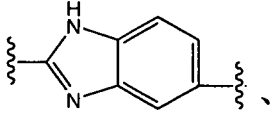
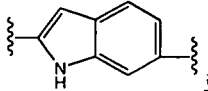
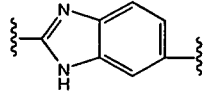
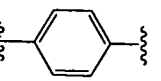
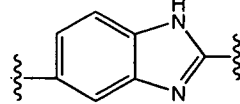
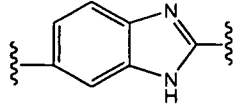
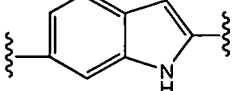
在此方面之另一項具體實施例中, A 為  或 , 且視情況被一或多個 R_A 取代; B 為  或 , 且視情況被一或多個 R_A 取代; 及 D 為 C_5 - C_6

碳環或 5-至 6-員雜環(例如苯基), 且視情況被一或多個 R_A 取代。 Z_1 在每一存在處係獨立選自 O、S、NH 或 CH_2 ; 且 Z_2 在每一存在處係獨立選自 N 或 CH。 L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基, L_3 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-\text{C}(\text{O})-$, 且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個取代基取代, 取代基選自鹵素、 R_T 、 $-\text{O}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{S}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_\text{S}$ 、硝基、酮基、磷氧基、磷酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是, L_1 與 L_2 為 $-(\text{CH}_2)-$, 且係各獨立視情況被一或多個取代基取代, 取代基選自鹵素、 R_T 、 $-\text{O}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{S}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_\text{S}$ 、硝基、酮基、磷氧基、磷酸基、硫酮基、甲醯基或氰基; 且 L_3 為鍵結或 $-\text{C}(\text{O})-$ 。 $-\text{T}-\text{R}_\text{D}'$ 在每一存在處較佳係獨立選自 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$, 其中 L_S' 較佳為 C_1 - C_6 伸烷基(例如 $-\text{CH}_2-$), 且視情況被一或多個取代基取代, 取代基選自鹵素、 R_T 、

-O-R_S、-S-R_S、-N(R_SR_S')、-OC(O)R_S、-C(O)OR_S、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。-T-R_D'亦可但不限於選自-C(O)-L_S'-L_S"-R_D'、-C(O)-L_S'-O-L_S"-R_D'、-C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S"-R_D'或-C(O)-L_S'-N(R_B)S(O)₂-L_S"-R_D'。 -T-R_D'亦可在每一存在處獨立選自-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S"-R_D'或-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S"-R_D'，其中L_Y'為C₁-C₆伸烷基(例如-CH₂-)，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、R_T、-O-R_S、-S-R_S、-N(R_SR_S')、-OC(O)R_S、-C(O)OR_S、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基，且L_S"較佳為鍵結。 -T-R_D'亦可但不限於選自-C(O)-L_Y'-L_S"-R_D'、-C(O)-L_Y'-O-L_S"-R_D'、-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-R_D'或-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)₂-L_S"-R_D'。

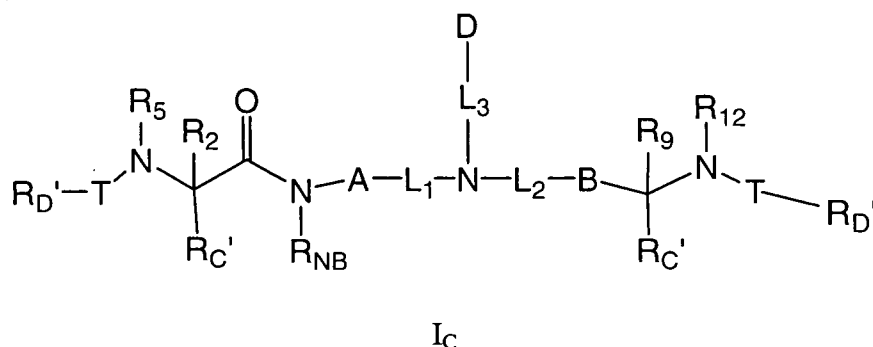
於此方面之又再另一項具體實施例中，A為苯基、
，且視情況被一或多個R_A取代；B為苯基、
，且視情況被一或多個R_A取代；及D為C₅-C₆碳環或5-至6-員雜環(例如苯基)，且視情況被一或多個R_A取代。Z₁在每一存在處係獨立選自O、S、NH或CH₂；且Z₂在每一存在處係獨立選自N或CH。L₁與L₂係各獨立為C₁-C₆伸烷基，L₃為鍵結、C₁-C₆伸烷基或-C(O)-，且L₁、L₂及L₃係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、R_T、-O-R_S、-S-R_S、-N(R_SR_S')、-OC(O)R_S、-C(O)OR_S、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是，L₁與L₂為-(CH₂)-，且係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、

R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；且 L_3 為鍵結或 $-C(O)-$ 。 $-T-R_D'$ 在每一存在處較佳係獨立選自 $-C(O)-L_{S'}$ 、 $N(R_B)C(O)-L_{S''}-R_D'$ 或 $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)C(O)-L_{S''}-R_D'$ ，其中 $L_{S'}$ 較佳為 C_1-C_6 伸烷基（例如 $-\text{CH}_2-$ ），且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。 $-T-R_D'$ 亦可但不限於選自 $-C(O)-L_{S'}-L_{S''}-R_D'$ 、 $-C(O)-L_{S'}-O-L_{S''}-R_D'$ 、 $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)-L_{S''}-R_D'$ 或 $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)-S(O)_2-L_{S''}-R_D'$ 。

於此方面之又另一項具體實施例中，A 為 、、 或 ，且視情況被一或多個 R_A 取代；且 B 為 、、 或 ，且視情況被一或多個 R_A 取代；及 D 為 C_5-C_6 碳環或 5-至 6-員雜環（例如苯基），且視情況被一或多個 R_A 取代。 L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1-C_6 伸烷基， L_3 為鍵結、 C_1-C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是， L_1 與 L_2 為 $-(\text{CH}_2)-$ ，且係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、

酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；且 L_3 為鍵結或 $-C(O)-$ 。 $-T-R_D'$ 在每一存在處較佳係獨立選自 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ ，其中 L_S' 較佳為 C_1-C_6 伸烷基（例如 $-CH_2-$ ），且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。 $-T-R_D'$ 亦可但不限於選自 $-C(O)-L_S'-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-O-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ 。

於又再另一方面，本發明之進一步特徵為式 I_C 化合物，及其藥學上可接受之鹽。



其中：

R_{NB} 為 R_B ；

$R_{C'}$ 係各獨立選自 R_C ；

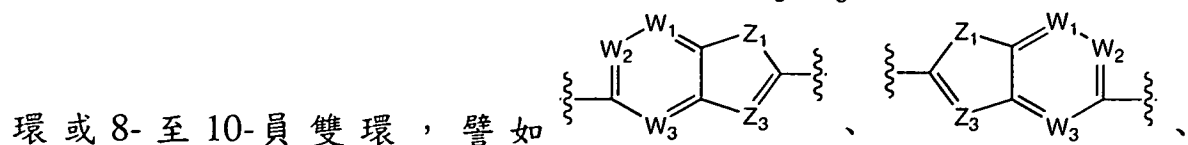
$R_{D'}$ 係各獨立選自 R_D ；

R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，形成 3-至 8-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，形成 3-至 8-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

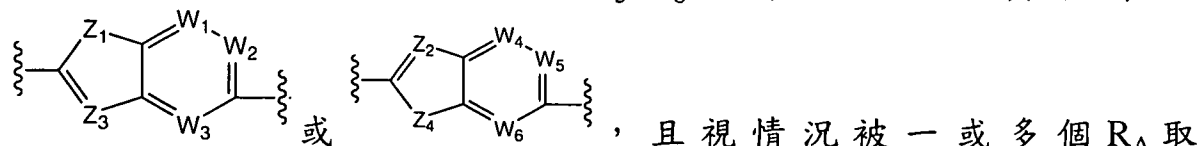
$A, B, D, L_1, L_2, L_3, T, R_A, R_B, R_C$ 及 R_D 均如上文在式 I 中所述。

在此方面，A與B較佳係獨立選自C₅-C₆碳環、5-至6-員雜

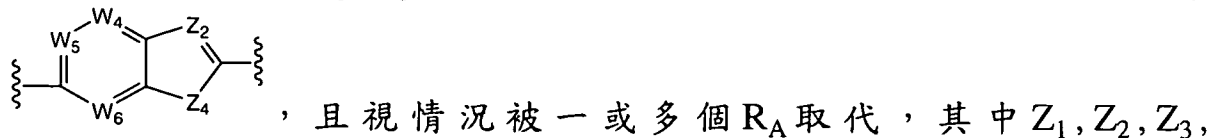


，其中Z₁在每一存在處係獨立選自O、S、NH或CH₂，Z₂在每一存在處係獨立選自N或CH，Z₃在每一存在處係獨立選自N或CH，Z₄在每一存在處係獨立選自O、S、NH或CH₂，且W₁、W₂、W₃、W₄、W₅及W₆在每一存在處係各獨立選自CH或N。A與B係各獨立視情況被一或多個R_A取代。

更佳情況是，A係選自C₅-C₆碳環、5-至6-員雜環、

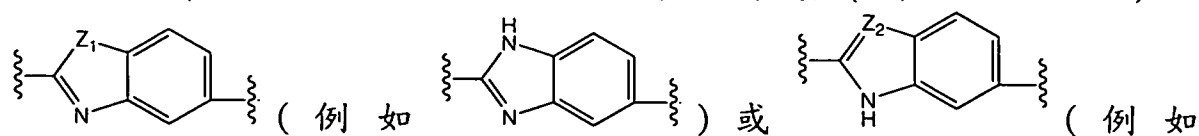


代；B係選自C₅-C₆碳環、5-至6-員雜環、

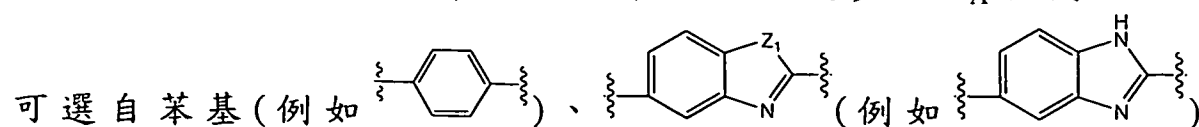


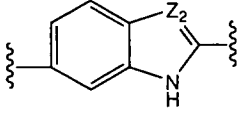
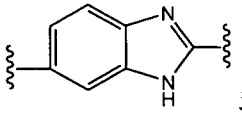
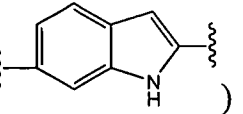
Z₄、W₁、W₂、W₃、W₄、W₅、W₆均如上文定義。較佳情況是，Z₃為

N，且Z₄為NH。例如，A可選自苯基（例如

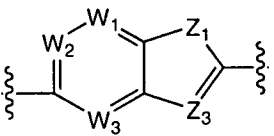
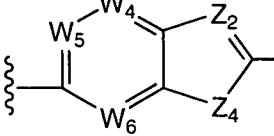


或

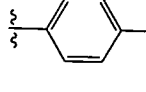
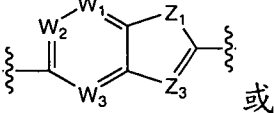
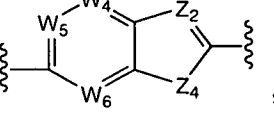


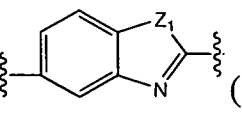
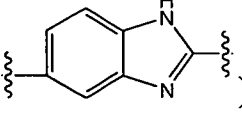
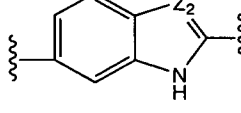
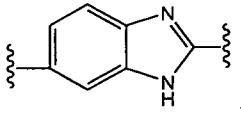
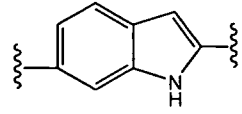
或  (例如  或 ), 且視情況被一或多個 R_A 取代。

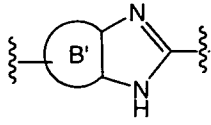
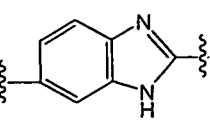
高度較佳情況是，A 為 C_5 - C_6 碳環或 5-至 6-員雜環，且視情況被一或多個 R_A 取代；及 B 較佳為 8-至 10-員雙環（譬如

 或 ), 且係視情況被一或多個

R_A 取代。 Z_1 為 O、S、NH 或 CH_2 ； Z_2 為 N 或 CH； Z_3 為 N 或 CH； Z_4 為 O、S、NH 或 CH_2 ；且 W_1, W_2, W_3, W_4, W_5 及 W_6 係各獨立選自 CH 或 N。

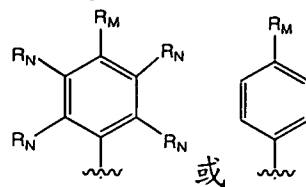
更高度較佳情況是，A 為苯基（例如  ），且視情況被一或多個 R_A 取代；及 B 為  或  ，且係視情況被一或多個 R_A 取代，其中 $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, W_1, W_2, W_3, W_4, W_5, W_6$ 均如上文定義。較佳情況是， Z_3 為 N，且 Z_4 為 NH。

例如，B 可為  (例如 ) 或  (例如  或 ), 且視情況被一或多個 R_A 取代。

亦較佳情況是，A 為 C_5 - C_6 碳環（例如苯基）或 5-至 6-員雜環，且 B 為  (例如 ), B' 係選自 C_5 - C_6 碳環或 5-至 6-員雜環，且 A 與 B 係獨立視情況被一或多個 R_A 取代。

D 較佳係選自 C_5 - C_6 碳環、5-至 6-員雜環或 8-至 10-員雙環，

且視情況被一或多個 R_A 取代。D 較佳亦可選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。更佳情況是，D 為 C_5 - C_6 碳環、5-至6-員雜環或6-至10-員雙環，且係被一或多個 R_M 取代，其中 R_M 為鹵素、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基或 $-L_S-R_E$ 。亦較佳情況是，D 為苯基，且視情況被一或多個 R_A 取代。更佳情況是，D 為苯基，且係被一或多個 R_M 取代，其中 R_M 係如

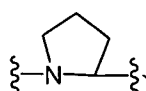
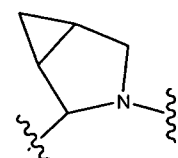


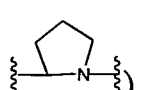
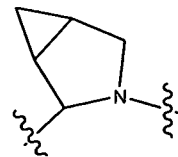
上文定義。高度較佳情況是，D 為 或 ，其中 R_M 係如上文定義，且各 R_N 係獨立選自 R_D ，及較佳為氫。

較佳情況是， R_M 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3 - C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基。更佳情況是， R_M 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基；或 C_1 - C_6

烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基或羧基。高度較佳情況是， R_M 為 C_1-C_6 烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基或羧基。

L_1 與 L_2 較佳係獨立為 C_1-C_6 伸烷基，且 L_3 較佳係選自鍵結、 C_1-C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ 。 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。更佳情況是， L_1 與 L_2 為 $-(CH_2)-$ ，且係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；且 L_3 為鍵結或 $-C(O)-$ 。

R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，較佳係形成5-至6-員雜環(例如 ) 或6-至8-員雙環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代。

R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，較佳係形成5-至6-員雜環(例如 ) 或6-至8-員雙環(例如 )，其係視情況被一或多個 R_A 取代。

$-T-R_D'$ 可在每一存在處但不限於獨立選自 $-C(O)-L_{S'}-R_D'$ 、

$-C(O)O-L_S'-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-C(O)O-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_S'--N(R_B)-L_S''-R_D'$ 。較佳情況是， $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_S'-M'-L_S''-R_D'$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_S'-M'-L_S''-R_D'$ 。更佳情況是， $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 。

$-T-R_D'$ 亦可在每一存在處但不限於獨立選自 $-C(O)-L_Y'-R_D'$ 、 $-C(O)O-L_Y'-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-C(O)O-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y'--N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_Y'--N(R_B)-L_S''-R_D'$ ，其中 L_Y' 係各獨立為 L_S' ，且較佳係各獨立為 C_1-C_6 伸烷基（例如 $-CH_2-$ ），及視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是， $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ 。更佳情況是， $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 。高度較佳情況是， $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'$ ，其中 L_Y' 較佳係各獨立為 C_1-C_6 伸烷基（例如 $-CH_2-$ ），且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。

R_{NB} 與 R_C' 較佳為氫，且 R_D' 較佳係在每一存在處獨立選自 L_A ，或 5- 或 6-員碳環或雜環，其係視情況被一或多個鹵素、 R_T 、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_B')$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、硝基、磷氧基、磷酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基取代。更佳情況是， R_D' 在每一存在處係獨立選自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、磷氧基、磷酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_3-C_6 碳環或 3- 至 6-員雜環；或 C_3-C_6 碳環或 3- 至 6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、磷氧基、磷酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基或 C_2-C_6 鹵炔基。

關於各式 I_C 化合物， L_K 亦可在每一存在處獨立選自鍵結； $-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S-$ ； $-L_S'-C(O)N(R_B)-L_S-$ ；或 C_1-C_6 伸烷基、 C_2-C_6 伸烯基、 C_2-C_6 伸炔基、 C_3-C_{10} 碳環或 3- 至 10-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、磷氧基、磷酸基、硫酮基、甲醯基或氰基，其中 L_S 與 L_S' 均如上文定義。

R_A 較佳為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、磷氧基、磷酸基、硫酮基、氰基；或 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或

多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3 - C_6 碳環或 3- 至 6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 鹵烯基或 C_2 - C_6 鹵炔基；或 $-L_A-O-R_S$ 、 $-L_A-S-R_S$ 、 $-L_A-C(O)R_S$ 、 $-L_A-OC(O)R_S$ 、 $-L_A-C(O)OR_S$ 、 $-L_A-N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-S(O)R_S$ 、 $-L_A-SO_2 R_S$ 、 $-L_A-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-L_A-SO_2 N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)SO_2 N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-OS(O)-R_S$ 、 $-L_A-OS(O)_2-R_S$ 、 $-L_A-S(O)_2 OR_S$ 、 $-L_A-S(O)OR_S$ 、 $-L_A-OC(O)OR_S$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-L_A-OC(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$ 、 $-L_A-S(O)N(R_S R_S')$ 或 $-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ ，其中 L_A 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基、 C_2 - C_6 伸烯基或 C_2 - C_6 伸炔基。

更佳情況是， R_A 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；或 C_3 - C_6 碳環或 3- 至 6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、

C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基或 C_2-C_6 鹵炔基。

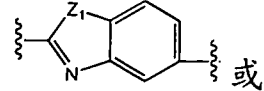
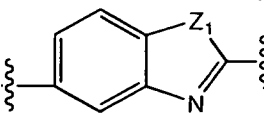
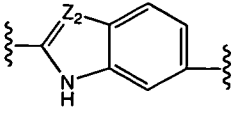
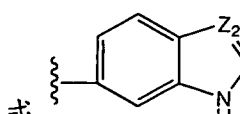
高度較佳情況是， R_A 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基；或 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。

L_S 、 L_S' 及 L_S'' 在每一存在處較佳係各獨立選自鍵結；或 C_1-C_6 伸烷基、 C_2-C_6 伸烯基或 C_2-C_6 伸炔基。

A與B可為相同或不同。同樣地， L_1 與 L_2 可為相同或不同。

於此方面之一項具體實施例中，A、B及D係各獨立為苯基，且係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代。 L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1-C_6 伸烷基， L_3 為鍵結、 C_1-C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是， L_1 與 L_2 為 $-(CH_2)-$ ，且係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；且 L_3 為鍵結或 $-C(O)-$ 。 $-T-R_D'$ 較佳係在每一存在處獨立選自 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ ，其中 L_S' 較佳為 C_1-C_6 伸烷基（例如 $-CH_2-$ ），且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝

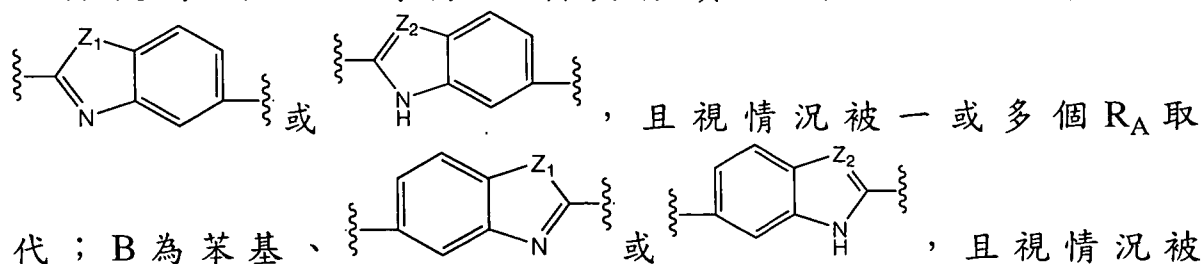
基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。 $-T-R_D'$ 亦可但不限於選自 $-C(O)-L_S'-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-O-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ 。

於此方面之另一項具體實施例中，A 為  或 ，且視情況被一或多個 R_A 取代；B 為  或 ，且視情況被一或多個 R_A 取代；及 D 為 C_5-C_6

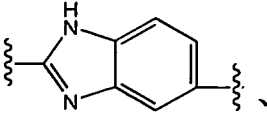
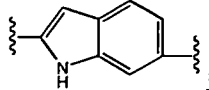
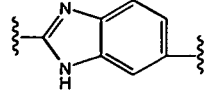
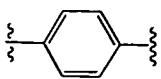
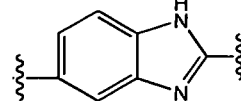
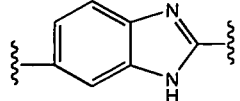
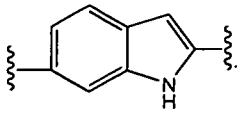
碳環或 5-至 6-員雜環（例如苯基），且視情況被一或多個 R_A 取代。 Z_1 在每一存在處係獨立選自 O、S、NH 或 CH_2 ；且 Z_2 在每一存在處係獨立選自 N 或 CH。 L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1-C_6 伸烷基， L_3 為鍵結、 C_1-C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是， L_1 與 L_2 為 $-(CH_2)-$ ，且係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；且 L_3 為鍵結或 $-C(O)-$ 。 $-T-R_D'$ 較佳係在每一存在處獨立選自 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ ，其中 L_S' 較佳為 C_1-C_6 伸烷基（例如 $-CH_2-$ ），且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。 $-T-R_D'$

亦可但不限於選自 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}'-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}'-\text{O}-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{S}(\text{O})_2-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$ 。

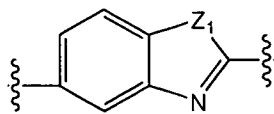
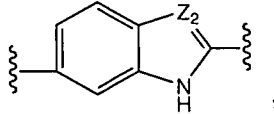
於此方面之又再另一項具體實施例中，A 為苯基、



一或多個 R_A 取代；及 D 為 C_5 - C_6 碳環或 5-至 6-員雜環 (例如苯基)，且視情況被一或多個 R_A 取代。 Z_1 在每一存在處係獨立選自 O、S、NH 或 CH_2 ；且 Z_2 在每一存在處係獨立選自 N 或 CH。 L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基， L_3 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-\text{C}(\text{O})-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-\text{O}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{S}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_\text{S}$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是， L_1 與 L_2 為 $-(\text{CH}_2)-$ ，且各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-\text{O}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{S}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_\text{S}$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；且 L_3 為鍵結或 $-\text{C}(\text{O})-$ 。 $-\text{T}-\text{R}_\text{D}'$ 較佳係在每一存在處獨立選自 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$ ，其中 L_S' 較佳為 C_1 - C_6 伸烷基 (例如 $-\text{CH}_2-$)，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-\text{O}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{S}-\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_\text{S}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_\text{S}$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。 $-\text{T}-\text{R}_\text{D}'$ 亦可但不限於選自 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}'-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}'-\text{O}-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{S}(\text{O})_2-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$ 。

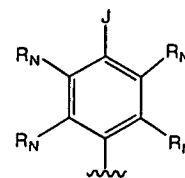
於此方面之又一項具體實施例中，A 為 、
、
 或 ，且視情況被一或多個
、
、
 或
，且視情況被一或多個 R_A 取代；及 D 為 C_5 - C_6 碳
環或 5-至 6-員雜環（例如苯基），且視情況被一或多個 R_A 取
代。 L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基， L_3 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷
基或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各獨立視情況被一或多個取代
基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、
 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮
基、甲醯基或氰基。較佳情況是， L_1 與 L_2 為 $-(CH_2)-$ ，且係
各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、
 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、
酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；且 L_3 為
鍵結或 $-C(O)-$ 。 $-T-R_D'$ 較佳係在每一存在處獨立選自 $-C(O)-L_S'-$
 $N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ ，其中 L_S' 較佳
為 C_1 - C_6 伸烷基（例如 $-CH_2-$ ），且視情況被一或多個取代基取
代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、
 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基
或氰基。 $-T-R_D'$ 亦可但不限於選自 $-C(O)-L_S'-L_S''-R_D'$ 、
 $-C(O)-L_S'-O-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-$
 $S(O)_2-L_S''-R_D'$ 。

於此方面之進一步具體實施例中，A 為苯基，且視情況

被一或多個 R_A 取代；及 B 為  或 ，
且視情況被一或多個 R_A 取代，其中 Z_1 為 O、S、NH 或 CH_2 ；
且 Z_2 為 N 或 CH。D 為 C_5 - C_6 碳環或 5-至 6-員雜環（例如苯基），
且視情況被一或多個 R_A 取代。 L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基，
及 L_3 為鍵結、 C_1 - C_6 伸烷基或 $-C(O)-$ ，且 L_1 、 L_2 及 L_3 係各
獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、
 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、膦氧
基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基。較佳情況是，
 L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基（例如 $-CH_2-$ ），且 L_3 為鍵結。
 $-T-R_D'$ 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 或
 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ ，其中 L_Y' 為 C_1 - C_6 伸烷基（例如
 $-CH_2-$ ），且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵
素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝
基、膦氧基、膦酸基、酮基、硫酮基、甲醯基或氰基，且
 L_S'' 較佳為鍵結。 $-T-R_D'$ 亦可但不限於選自 $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ 、
 $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ 或 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-$
 $S(O)_2-L_S''-R_D'$ 。

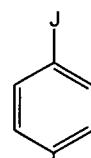
本發明之特徵亦為如本文中所述之式 I、 I_A 、 I_B 及 I_C 化
合物（包括本文中所述之各項具體實施例）或其鹽，惟 D 為
 C_3 - C_{10} 碳環或 3-至 10-員雜環，其係被 J 取代，且視情況被一
或多個 R_A 取代，其中 J 為 C_3 - C_{10} 碳環或 3-至 10-員雜環，且視
情況被一或多個 R_A 取代，或 J 為 $-SF_5$ 。較佳情況是，D 為 C_5 - C_6
碳環、5-至 6-員雜環或 6-至 10-員雙環，且視情況被一或多個

R_A 取代，及 J 為 C_3 - C_6 碳環或 3-至 6-員雜環，且視情況被一或多個 R_A 取代。更佳情況是， D 為 C_5 - C_6 碳環或 5-至 6-員雜環，且視情況被一或多個 R_A 取代，及 J 為 C_3 - C_6 碳環或 3-至 6-員雜環，且視情況被一或多個 R_A 取代。高度較佳情況是， D 為被 J 取代之苯基，且視情況被一或多個 R_A 取代，其中 J 為 C_3 - C_6 碳環或 3-至 6-員雜環，且視情況被一或多個 R_A 取代。



R_A 較佳係如上文所述。於一項具體實施例中， D 為

，其中各 R_N 係獨立選自 R_D ，且較佳為氫，及 J 係如上文定義，且較佳為 C_3 - C_6 碳環或 3-至 6-員雜環，視情況被一或多



個 R_A 取代。於另一項具體實施例中， D 為

，且 J 為 C_3 - C_6 碳環或 3-至 6-員雜環，及視情況被一或多個 R_A 取代。

本發明之特徵亦為如本文中所述之式 I、 I_A 、 I_B 及 I_C 化合物 (包括本文中所述之各項具體實施例) 或其鹽，惟：

R_1 與 R_2 係各獨立為 R_C ，且 R_5 為 R_B ；或 R_1 為 R_C ，且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，形成 3-至 10-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；且

R_3 、 R_4 、 R_6 及 R_7 係各獨立為 R_C ；或 R_3 與 R_6 係各獨立為 R_C ，且 R_4 與 R_7 和彼等所連接之原子一起採用，形成 3-至 10-員碳環狀或雜環狀環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

本發明化合物可以鹽形式使用。依特定化合物而定，化

合物之鹽可為有利的，此係由於鹽之一或多個物理性質所致，譬如在某些條件下之經加強醫藥安定性，或在水或油中之所要溶解度。於一些情況中，化合物之鹽可用於該化合物之單離或純化。

在意欲將鹽投予病患之情況下，此鹽較佳為藥學上可接受的。藥學上可接受之鹽包括但不限於酸加成鹽、鹼加成鹽及鹼金屬鹽。

藥學上可接受之酸加成鹽類可製自無機或有機酸類。適當無機酸類之實例包括但不限於鹽酸、氫溴酸、氫離子性酸、硝酸、碳酸、硫酸及磷酸。適當有機酸類之實例包括但不限於有機酸類之脂族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環基、羧酸及磺酸種類。適當有機酸類之特殊實例包括醋酸鹽、三氟醋酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、乙醇酸鹽、葡萄糖酸鹽、二葡萄糖酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、醛糖酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丙酮酸鹽、天冬胺酸鹽、麩胺酸鹽、苯甲酸鹽、鄰胺基苯甲酸、甲烷磺酸鹽、硬脂酸鹽、柳酸鹽、對-羥基苯甲酸鹽、苯基醋酸鹽、苯乙醇酸鹽、雙羥基萘酸鹽(雙羥萘酸鹽)、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、泛酸鹽、甲苯磺酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、磺胺酸鹽、環己胺基磺酸鹽、海藻酸、b-羥丁酸、半乳糖二酸鹽、半乳糖醛酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、酸性硫酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、十二基硫酸鹽、糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、菸鹼酸鹽、2-

苯磺酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、三甲基醋酸鹽、硫氰酸鹽、甲磺酸鹽及十一烷酸鹽。

藥學上可接受之鹼加成鹽包括但不限於金屬鹽與有機鹽。適當金屬鹽之非限制性實例包括鹼金屬(第Ia族)鹽、鹼土金屬(第IIa族)鹽及其他藥學上可接受之金屬鹽。此種鹽可製自而不限於鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉或鋅。適當有機鹽之非限制性實例可製自三級胺類與四級胺，譬如丁三醇胺、二乙胺、N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、甲基葡胺(N-甲基葡萄糖胺)及普魯卡因。鹼性含氮基團可以作用劑四級化，譬如烷基鹵化物(例如甲基、乙基、丙基、丁基、癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基鹵化物/溴化物/碘化物)、二烷基硫酸鹽(例如二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸鹽)、芳烷基鹵化物(例如苄基與苯乙基溴化物)及其他。

本發明之化合物或鹽可以溶劑合物之形式存在，譬如具有水(意即水合物)或具有有機溶劑(例如具有甲醇、乙醇或乙腈，以個別形成甲醇化物、乙醇化物或乙腈化物)。

本發明之化合物或鹽亦可以前體藥物形式使用。一些前體藥物為衍生自本發明化合物上之酸性基團之脂族或芳族酯類。其他為本發明化合物上之羥基或胺基之脂族或芳族酯類。羥基之磷酸鹽前體藥物為較佳前體藥物。

本發明化合物可包含經不對稱取代之碳原子，稱為對掌中心。此等化合物可在非限制下以單一立體異構物(例如單

一對掌異構物或單一非對映異構物)、立體異構物之混合物(例如對掌異構物或非對映異構物之混合物)或外消旋混合物存在。於本文中經確認為單一立體異構物之化合物，係意欲描述以實質上不含其他立體異構物(例如實質上不含其他對掌異構物或非對映異構物)之形式存在之化合物。所謂"實質上不含"係意指在組合物中之至少80%化合物係為所述之立體異構物；較佳為在組合物中之至少90%化合物係為所述之立體異構物；而更佳為在組合物中之至少95%、96%、97%、98%或99%化合物係為所述之立體異構物。在對掌性碳之立體化學未在化合物之化學結構中被指定之情況下，該化學結構係意欲涵蓋含有對掌中心之任一種立體異構物之化合物。

本發明化合物之個別立體異構物可使用此項技藝中已知之多種方法製備。此等方法包括但不限於立體特異性合成、非對映異構物之層析分離、對掌異構物之層析解析，在對掌異構混合物中之對掌異構物之轉化成非對映異構物，接著為非對映異構物之層析方式分離，及個別對掌異構物之再生，以及酵素解析。

立體特異性合成典型上係涉及利用適當光學上純(對掌異構上純)或實質光學上純物質，及不會造成對掌中心處之立體化學之消旋作用或逆轉之合成反應。由於合成反應所造成化合物之立體異構物混合物，包括外消旋混合物，可例如藉由層析技術分離，如一般熟諳此項技藝者所明瞭。對掌異構物之層析解析可利用對掌性層析樹脂達成，其中

許多係為市購可得。在一項非限制性實例中，係將外消旋物置於溶液中，並裝填至含有對掌固定相之管柱上。然後，可藉 HPLC 分離對掌異構物。

對掌異構物之解析亦可以下述方式達成，使混合物中之對掌異構物經由與對掌性輔助劑反應，而被轉化成非對映異構物。所形成之非對映異構物可藉管柱層析或結晶化作用/再結晶作用分離。當欲被分離之化合物含有將與對掌性輔助劑形成鹽或共價鍵之羧基、胺基或羥基時，此項技術可以使用。適當對掌性輔助劑之非限制性實例包括對掌上純胺基酸類、有機羧酸類或有機磺酸類。一旦非對映異構物被層析分離，即可使個別對掌異構物再生。對掌性輔助劑經常可被回收且再一次使用。

酵素，譬如酯酶、磷酸酶或脂肪酶，可用於對掌異構混合物中之對掌異構物衍生物之解析。例如，在欲被分離化合物中之羧基之酯衍生物，可以會選擇性地僅使混合物中之一種對掌異構物水解之酵素處理。所形成之對掌異構上純酸可接著自未經水解之酯分離。

或者，在混合物中之對掌異構物之鹽，可使用此項技藝中已知之任何適當方法製備，包括該羧酸以適當光學上純鹼處理，譬如植物鹼或苯乙胺，接著為對掌異構上純鹽之沉澱作用或結晶化作用/再結晶作用。適用於解析/分離立體異構物之混合物包括外消旋混合物之方法，可參閱對掌異構物、外消旋物及解析 (Jacques 等人, 1981, John Wiley & Sons, New York, NY)。

本發明化合物可具有一或多個不飽和碳-碳雙鍵。所有雙鍵異構物，譬如順式(Z)與反式(E)異構物及其混合物，係意欲被涵蓋在所敘述化合物之範圍內，除非另有指明。此外，在化合物以各種互變異構形式存在之情況下，所敘述之化合物並不限於任一種特定互變異構物，而是意欲涵蓋所有互變異構形式。

本發明之某些化合物可以可分離之不同安定構形形式存在。歸因於環繞不對稱單鍵之受限制旋轉所致之扭轉不對稱性，例如由於立體阻礙或環應變，可允許不同構形異構物之分離。本發明係涵蓋此等化合物之各構形異構物及其混合物。

本發明之某些化合物亦可以兩性離子性形式存在，且本發明係涵蓋此等化合物之各兩性離子性形式及其混合物。

本發明化合物係一般性地使用標準命名法描述於本文中。關於具有不對稱中心之所敘述化合物，應明瞭的是，化合物之所有立體異構物及其混合物，係被涵蓋在本發明中，除非另有指明。立體異構物之非限制性實例包括對掌異構物、非對映異構物及順式-反式異構物。在所敘述之化合物以各種互變異構形式存在之情況下，該化合物係意欲涵蓋所有互變異構形式。某些化合物係使用包含變數(例如A、B、D、X、L₁、L₂、L₃、Y、Z、T、R_A或R_B)之通式被描述本文中。除非另有指明，否則在此種化學式內之各變數係被定義，而與任何其他變數無關，且在式中出現超過一次之任何變數係在每一存在處獨立地被定義。若部份基

團係被描述為"獨立地"選自一種基團，則各部份基團係與他者獨立地經選擇。因此，各部份基團可相同於或不同於其他一或多個部份基團。

在烴基部份基團中之碳原子數可藉由字首" C_x-C_y "指示，其中 x 為在部份基團中之最低，而 y 為最高碳原子數。因此，例如" C_1-C_6 烷基"係指含有1至6個碳原子之烷基取代基。進一步說明， C_3-C_6 環烷基係意謂含有3至6個碳環原子之飽和烴基環。經連接至多成份取代基之字首，僅應用於緊接跟隨在該字首後之第一種成份。茲說明之，"碳環基烷基"一詞係含有兩種成份：碳環基與烷基。因此，例如 C_3-C_6 碳環基 C_1-C_6 烷基係指 C_3-C_6 碳環基，經過 C_1-C_6 烷基附加至母分子部份基團。

除非另有指明，否則當連結構件係連結所描繪化學結構中之兩種其他構件時，該連結構件之最左邊所描述成份係被結合至所描繪結構中之左邊構件，且該連結構件之最右邊所描述成份係被結合至所描繪結構中之右邊構件。茲說明之，若化學結構為 $-L_S-M-L_S'$ ，且 M 為 $-N(R_B)S(O)-$ ，則此化學結構為 $-L_S-N(R_B)S(O)-L_S'$ 。

若在所描繪結構中之連結構件為鍵結，則該連結構件左邊之構件係經由共價鍵直接被接合至該連結構件右邊之構件。例如，若一個化學結構係被描述為 $-L_S-M-L_S'$ ，且 M 係經選擇為鍵結，則該化學結構為 $-L_S-L_S'$ 。若兩個或多個相鄰連結構件在所描繪之結構中為鍵結，則此等連結構件左邊之構件係經由共價鍵直接被接合至此等連結構件右邊之

構件。例如，若一個化學結構係被描述為 $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$ ，且 M 與 L_S' 係經選擇為鍵結，則該化學結構為 $-L_S-M'-L_S''-$ 。同樣地，若化學結構係被描述為 $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$ ，且 M 、 L_S' 及 M' 為鍵結，則該化學結構為 $-L_S-L_S''-$ 。

當使用化學式以描述部份基團時，破折號係表示具有自由態價鍵之部份基團之部份。

若部份基團被描述為"視情況經取代"，則部份基團可為經取代或未經取代。若部份基團被描述為視情況被至高特定數目之非氫基團取代，則該部份基團可為未經取代，或被至高該特定數目之非氫基團，或被至高達該部份基團上可取代位置之最高數目取代，看那一個較少。因此，例如，若部份基團被描述為雜環，視情況被至高三個非氫基團取代，則具有低於三個可取代位置之任何雜環，係視情況被至高只有與該雜環所具有可取代位置一樣多之非氫基團取代。茲說明之，四唑基(其僅具有一個可取代位置)係視情況被至高一一個非氫基團取代。茲進一步說明之，若胺基氮被描述為視情況被至高兩個非氫基團取代，則一級胺基氮係視情況被至高兩個非氫基團取代，然而二級胺基氮係視情況被至高只有一個非氫基團取代。

"烯基"一詞係意謂含有一或多個雙鍵之直鏈或分枝狀烴基鏈。各碳-碳雙鍵可具有順式或反式幾何形狀在烯基部份基團內，相對於雙鍵碳上所取代之基團。烯基之非限制性實例包括乙烯基(ethenyl)(乙烯基(vinyl))、2-丙烯基、3-丙烯基、1,4-戊二烯基、1,4-丁二烯基、1-丁烯基、2-丁烯基及3-

丁烯基。

"伸烯基"一詞係指二價不飽和烴基鏈，其可為線性或分枝狀，且其具有至少一個碳-碳雙鍵。伸烯基之非限制性實例包括 -C(H)=C(H)- 、 $\text{-C(H)=C(H)-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-C(H)=C(H)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-C(H)=C(H)-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-C(H)=C(H)-CH(CH}_3\text{)-}$ 及 $\text{-CH}_2\text{-C(H)=C(H)-CH(CH}_2\text{CH}_3\text{)-}$ 。

"烷基"一詞係意謂直鏈或分枝狀飽和烴基鏈。烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、戊基、異戊基及己基。

"伸烷基"一詞表示二價飽和烴基鏈，其可為線性或分枝狀。伸烷基之代表性實例包括但不限於 $\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 及 $\text{-CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{-}$ 。

"炔基"一詞係意謂含有一或多個參鍵之直鏈或分枝狀烴基鏈。炔基之非限制性實例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丙炔基、癸炔基、1-丁炔基、2-丁炔基及3-丁炔基。

"伸炔基"一詞係指二價不飽和烴基，其可為線性或分枝狀，且其具有至少一個碳-碳參鍵。代表性伸炔基，舉例言之，係包括 $\text{-C}\equiv\text{C-}$ 、 $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-C}\equiv\text{C-CH(CH}_3\text{)-}$ 及 $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH(CH}_2\text{CH}_3\text{)-}$ 。

"碳環"或"碳環族"或"碳環基"術語，係指飽和(例如"環烷基")、部份飽和(例如"環烯基"或"環炔基")或完全不飽和(例如"芳基")環系統，含有零個雜原子環原子。"環原子"或"環員"係為經結合在一起以形成一或多個環之原子。碳環基可為但不限於單環，兩個稠合環，或經橋接或螺環。

經取代之碳環基可具有順式或反式幾何形狀。碳環基之代表性實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環戊烯基、環戊二烯基、環己二烯基、金剛烷基、十氫-萘基、八氫-茛基、環己烯基、苯基、萘基、氫茛基、1,2,3,4-四氫-萘基、茛基、異茛基、十氫萘基及正苾基。碳環可經過任何可取代碳環原子連接至母分子部份基團。在碳環為連結所描繪化學結構中之兩個其他構件之二價部份基團之情況下(譬如在式I中之A)，該碳環可經過任兩個可取代環原子連接至該兩個其他構件。

"碳環基烷基"一詞係指經過伸烷基附加至母分子部份基團之碳環基。例如， C_3 - C_6 碳環基 C_1 - C_6 烷基係指經過 C_1 - C_6 伸烷基附加至母分子部份基團之 C_3 - C_6 碳環基。

"環烯基"一詞係指非芳族、部份不飽和碳環基部份基團，具有零個雜原子環員。環烯基之代表性實例包括但不限於環丁烯基、環戊烯基、環己烯基及八氫萘基。

"環烷基"一詞係指含有零個雜原子環員之飽和碳環基。環烷基之非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、十氫萘基及正苾基。

"鹵基"字首係表示字首所連接之取代基係被一或多個獨立選擇之鹵素基團取代。例如，" C_1 - C_6 鹵烷基"係意謂 C_1 - C_6 烷基取代基，其中一或多個氫原子係被獨立經選擇之鹵素基團置換。 C_1 - C_6 鹵烷基之非限制性實例包括氯基甲基、1-溴基乙基、氯基甲基、二氯甲基、三氯甲基及1,1,1-三氯乙基。應明瞭的是，若取代基係被超過一個鹵素基團取代，

則此等鹵素基團可為相同或不同(除非另有述及)。

"雜環"或"雜環并"或"雜環基"術語係指飽和(例如"雜環烷基")、部份不飽和(例如"雜環烯基"或"雜環炔基")或完全不飽和(例如"雜芳基")環系統，其中至少一個環原子為雜原子(意即氮、氧或硫)，其中其餘環原子係獨立選自下列組成之組群：碳、氮、氧及硫。雜環可為但不限於單環，兩個稠合環，或經橋接或螺環。雜環基團可經由此基團中之任何可取代碳或氮原子，被連結至母分子部份基團。在雜環基團為連結所描繪化學結構中之兩個其他構件之二價部份基團之情況下(譬如在式I中之A)，該雜環基團可經過任兩個可取代環原子連接至該兩個其他構件。

雜環基可為但不限於單環，其含有單一個環。單環之非限制實例包括呋喃基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、吡咯基、異吡咯基、二氫吡咯基、四氫吡咯基、咪唑基、異咪唑基、二氫咪唑基、四氫咪唑基、吡唑基、二氫吡唑基、四氫吡唑基、三唑基、四唑基、二硫伍圓基、氧硫伍圓基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻唑啉基、異噻唑啉基、噻唑啉基、異噻唑啉基、硫二唑基、噁噻唑基、噁二唑基(包括1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基(亦稱為"偶氮胍基")、1,2,5-噁二唑基(亦稱為"呋咕基")及1,3,4-噁二唑基)、噁三唑基(包括1,2,3,4-噁三唑基與1,2,3,5-噁三唑基)、二噁唑基(包括1,2,3-二噁唑基、1,2,4-二噁唑基、1,3,2-二噁唑基及1,3,4-二噁唑基)、氧硫伍圓基、哌喃基(包括1,2-哌喃基與1,4-哌喃基)、二氫哌喃基、吡啶基、六氫吡啶基、二吡基(包括嗒吡基(亦

稱為"1,2-二吡基")、嘧啶基(亦稱為"1,3-二吡基")及吡吡基(亦稱為"1,4-二吡基"))、六氫吡吡基、三吡基(包括對稱-三吡基(亦稱為"1,3,5-三吡基")、不對稱-三吡基(亦稱為1,2,4-三吡基)及毗-三吡基(亦稱為"1,2,3-三吡基")、喹吡基(包括1,2,3-喹吡基、1,3,2-喹吡基、1,3,6-喹吡基(亦稱為"戊喹唑基")、1,2,6-喹吡基及1,4-喹吡基)、異喹吡基(包括鄰-異喹吡基與對-異喹吡基)、四氫喹唑基、異四氫喹唑基、喹噁吡基(包括1,2,5-喹噁吡基或1,2,6-喹噁吡基)、喹二吡基(包括1,4,2-喹二吡基與1,3,5,2-喹二吡基)、嗎福啉基、一氮七圓烯基、氧七圓烯基、硫七圓烯基及二氮七圓烯基。

雜環基亦可為但不限於含有兩個稠合環之雙環，譬如噻啉基(包括[1,8]噻啉基與[1,6]噻啉基)、噻唑嘧啶基、噻吩并嘧啶基、嘧啶并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、吡基、吡啉基、吡喃并吡咯基、4H-喹吡基、嘌呤基、吡啶并吡啶基(包括吡啶并[3,4-b]-吡啶基、吡啶并[3,2-b]-吡啶基及吡啶并[4,3-b]-吡啶基)、吡啶并嘧啶及噻啉基。稠合環雜環基之其他非限制性實例包括苯并稠合雜環基，譬如吡啶基、異吡啶基、吡啶烯基(亦稱為"假吡啶基")、異吡啶基(亦稱為"苯并吡啶基")、苯并吡基(包括噻啉基(亦稱為"1-苯并吡基")與異噻啉基(亦稱為"2-苯并吡基"))、苯并咪唑基、吡基、噻啉基、苯并二吡基(包括噻啉基(亦稱為"1,2-苯并二吡基")與噻唑啉基(亦稱為"1,3-苯并二吡基"))、苯并吡喃基(包括"吡烯基"與"異吡烯基")、苯并硫代吡喃基(亦稱為"硫吡烯基")、苯并喹唑基、吡啶喹基(亦

稱為"苯并異噁唑基")、苯甲醯亞胺基、苯并二氧伍圓烯基、苯并二氧陸圓基、苯并噁二唑基、苯并呋喃基(亦稱為"香豆酮基")、異苯并呋喃基、苯并噻吩基(亦稱為"苯并硫苯基"、"硫環烷基"及"苯并硫代呋喃基")、異苯并噻吩基(亦稱為"異苯并苯硫基"、"異硫苯基"及"異苯并硫代呋喃基")、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并噁吡基(包括1,3,2-苯并噁吡基、1,4,2-苯并噁吡基、2,3,1-苯并噁吡基及3,1,4-苯并噁吡基)、苯并異噁吡基(包括1,2-苯并異噁吡基與1,4-苯并異噁吡基)及四氫異喹啉基。

雜環基可包含一或多個硫原子作為環員；而在一些情況中，硫原子係被氧化成SO或SO₂。在雜環基中之氮雜原子可以或可以不被四級化，且可以或可以不被氧化成N-氧化物。此外，氮雜原子可以或可以不經N-保護。

在化學式中之 $\equiv$ 係指單或雙鍵。

"藥學上可接受"一詞係以形容詞方式使用，意謂被修飾之名詞適合作為醫藥產物或作為醫藥產物之一部份使用。

"治療上有效量"一詞，係指各活性物質之總量，其足以顯示有意義之病患利益，例如降低病毒負載。

"前體藥物"一詞係指本發明化合物之衍生物，其具有化學上或代謝上可分裂之基團，且藉由溶劑分解或在生理學條件下變成本發明化合物，其在活體內係為醫藥活性。化合物之前體藥物可經由化合物官能基(譬如胺基、羥基或羧基)之反應，以習用方式形成。前體藥物經常在哺乳動物中提供溶解度、組織相容性或延遲釋出之利益(參閱 Bungard, H.,

前體藥物之設計，第7-9, 21-24頁，Elsevier, Amsterdam 1985)。前體藥物包括此項技藝之執行者所習知之酸衍生物，例如經由母體酸性化合物與適當醇之反應所製成之酯類，或經由母體酸化合物與適當胺之反應所製成之鹽胺類。前體藥物之實例包括但不限於本發明化合物內之醇或胺官能基之醋酸酯、甲酸酯、苯甲酸酯或其他鹽基化衍生物。

"溶劑合物"一詞係指本發明化合物與一或多個無論是有機或無機之溶劑分子之物理締合作用。此物理締合作用經常包括氫鍵。在某些情況中，溶劑合物係能夠隔離，例如當一或多個溶劑分子被併入結晶性固體之晶格中時。"溶劑合物"涵蓋溶液相與可單離溶劑合物兩者。舉例之溶劑合物包括但不限於水合物、乙醇化物及甲醇化物。

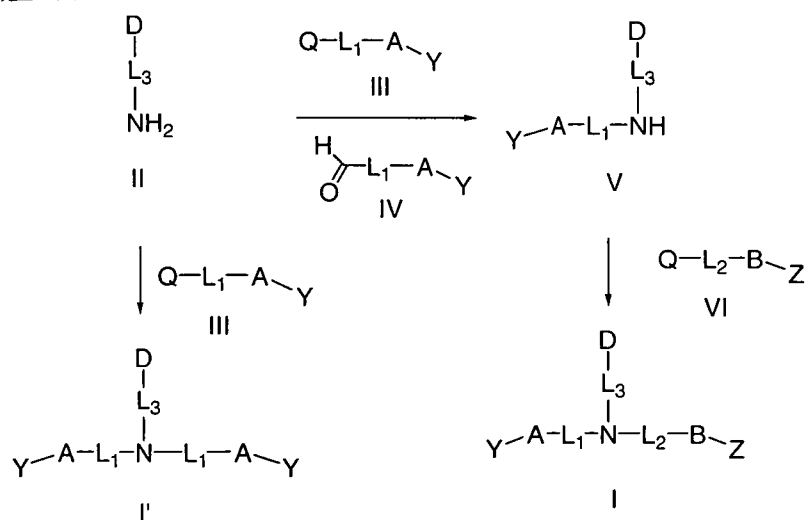
"N-保護基"或"經N-保護"術語係指能夠保護胺基以防止不希望反應之基團。常用N-保護基係被描述於Greene與Wuts, 化學合成上之保護基(第3版, John Wiley & Sons, NY (1999))中。N-保護基之非限制性實例包括鹽基，譬如甲鹽基、乙鹽基、丙鹽基、三甲基乙鹽基、第三-丁基乙鹽基、2-氯基乙鹽基、2-溴基乙鹽基、三氯乙鹽基、三氯乙鹽基、鄰苯二甲鹽基、鄰-硝基苯氧基乙鹽基、苯甲鹽基、4-氯基苯甲鹽基、4-溴基苯甲鹽基或4-硝基苯甲鹽基；磺鹽基，譬如苯磺鹽基或對-甲苯磺鹽基；硫基，譬如苯基硫基(苯基-S-)或三苯甲基硫基(三苯甲基-S-)；亞磺鹽基，譬如對-甲基苯亞磺鹽基(對-甲基苯基-S(O)-)或第三-丁基亞磺鹽基(t-Bu-S(O)-)；可形成胺基甲酸酯之基團，譬如苄氧羰基、對-氯苄基氧基羰基、對

-甲氧基苄氧羰基、對-硝基苄氧羰基、2-硝基苄基氧基羰基、對-溴基苄氧羰基、3,4-二甲氧基苄氧羰基、3,5-二甲氧基苄氧羰基、2,4-二甲氧基苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧羰基、3,4,5-三甲氧基苄氧羰基、1-(對-聯苯基)-1-甲基乙氧羰基、二甲基-3,5-二甲氧基苄氧羰基、二苯甲基氧基羰基、第三-丁氧羰基、二異丙基甲氧羰基、異丙氧羰基、乙氧羰基、甲氧羰基、烯丙氧基羰基、2,2,2-三氯-乙氧基羰基、苯氧基羰基、4-硝基-苯氧基羰基、環戊氧基羰基、金鋼烷基氧基羰基、環己基氧基羰基或苯基硫代羰基；烷基，譬如苄基、對-甲氧基苄基、三苯甲基或苄氧基甲基；對-甲氧苯基；及矽烷基，譬如三甲基矽烷基。較佳N-保護基包括甲醯基、乙醯基、苯甲醯基、三甲基乙醯基、第三-丁基乙醯基、苯磺醯基、苄基、第三-丁氧羰基(Boc)及苄氧羰基(Cbz)。

本發明化合物可使用多種方法製成。作為非限制性實例，本發明化合物可如圖式I中所示，經由使式II化合物偶合至式III化合物而製成，其中Q為鹵基(例如溴基、氯基或碘基)，且A,B,D,L₁,L₂,L₃,Y及Z均如上述。胺基化合物II可被烷基化，其方式是與鹵烷基(例如鹵甲基)化合物III，於鹼存在下，譬如KOH、t-BuOK、鈉胺、氫化鈉、CsOH、Hunig氏鹼、Na₂CO₃或NaHCO₃，在適當有機溶劑中，譬如THF或DMF，或在水(若該鹼可與水性溶劑相容時)中反應，使用或未使用經添加之界面活性劑，譬如十二基硫酸鈉或四丁基溴化銨。對稱性產物(例如在圖式I中之式I'，其中於式I

中之B、Z及 L_2 係個別與A、Y及 L_1 相同)之形成可在如所示之單一操作中進行，或所示之非對稱性產物可藉由單烷基化產物V之相繼形成，接著與第二種鹵烷基(例如鹵甲基)化合物VI，在類似上文所述之條件下反應而形成。

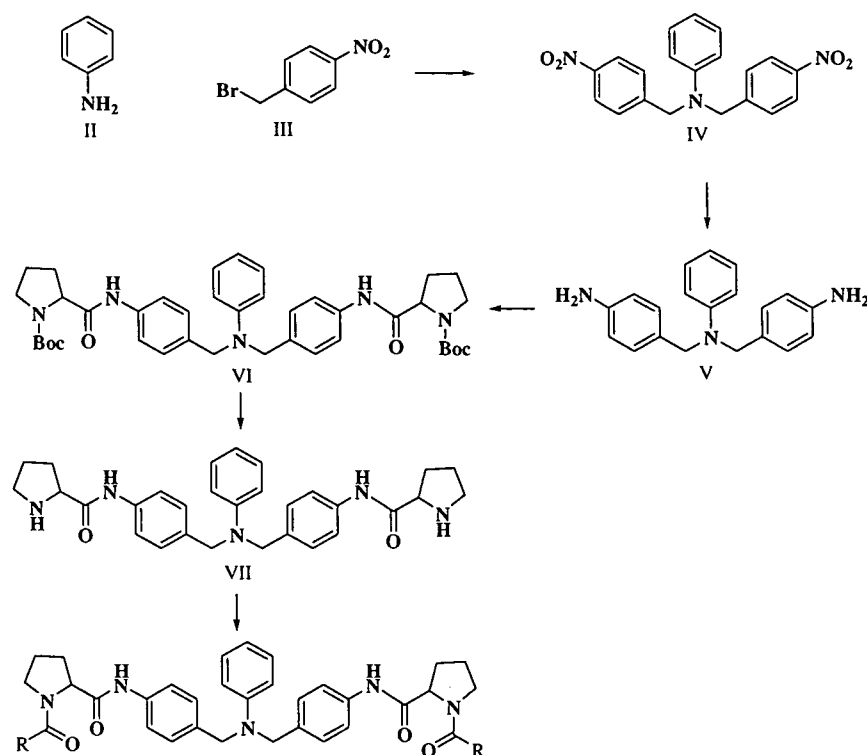
或者，在化合物III與VI中之Q(例如溴基、氯基或碘基)可被4-甲基苯并磺酸鹽置換，且在類似條件下個別與II或V反應。單烷基化之化合物V亦可以下述方式產生，胺II與醛IV之反應，以形成Schiff氏鹼(亞胺)，其可以氫化物還原劑，譬如硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉(添加或未添加酸，譬如醋酸)，在溶劑中，譬如乙醇、甲苯、THF或二氯甲烷，被還原成產物V。或者，由II與IV所形成之Schiff鹼可藉由氫化作用，於適當觸媒存在下，譬如鈀或鉑觸媒或阮尼鎳，被還原成產物V。



圖式I

作為另一項非限制性實例，本發明化合物可如圖式II中所示，經由使式II化合物偶合至式III化合物而製成，其中R為 $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ ，且 L_S' 、 M' 、 L_S'' 及 R_D 均如上述。胺基化合

物 II 可被烷基化，其方式是與溴化 4-硝基苳 III，於鹼存在下，譬如 KOH、t-BuOK、鈉胺、氫化鈉、CsOH、Hunig 氏鹼、 Na_2CO_3 或 NaHCO_3 ，在適當有機溶劑中，譬如 THF 或 DMF，或在水（若該鹼可與水性溶劑相容時）中反應，使用或未使用經添加之界面活性劑，譬如十二基硫酸鈉或四丁基溴化銨。二硝基化合物 IV 可以氫化物還原劑，譬如硼氫化鈉（添加或未添加過渡金屬鹽，譬如 BiCl_3 、 SbCl_3 、 NiCl_2 、 Cu_2Cl_2 或 CoCl_2 ），在溶劑中，譬如乙醇或 THF，而被還原成二胺基產物 V。或者，IV 可藉由氫化作用，於適當觸媒存在下，譬如鈀或鉑觸媒或阮尼鎳，而被還原成產物 V。可使二胺 V 與經適當保護之脯胺酸（Boc 係經顯示，惟 Cbz、Troc 或 Fmoc 可經取代），於肽偶合試劑存在下，譬如 EDAC/HOBT、PyBOP、HATU 或 DEBPT，在溶劑譬如 THF、DMF、二氯甲烷或 DMSO 中反應，添加或未添加胺鹼，譬如 Hunig 氏鹼、吡啶、2,6-二甲基吡啶或三乙胺，而得 VI。Boc 保護基之移除而獲得 VII 可以酸譬如 TFA、HCl 或甲酸處理而達成。本發明化合物可經由 VII 與所選擇之酸，使用上述標準肽偶合試劑及條件之偶合而製成。同樣地，如上文所述之式 I_A 化合物可以類似方式製備。

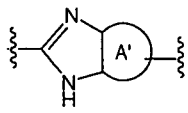
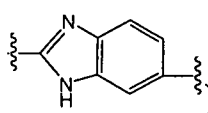


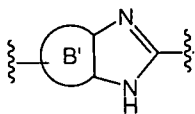
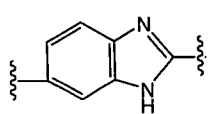
圖式 II

作為又另一項非限制性實例，本發明化合物可藉由圖式 III 中所示之方法製成，其中 R 為 -L_S'-M'-L_S''-R_D，且 L_S'、M'、L_S'' 及 R_D 均如上述。可使二胺 II 與經適當保護之脯胺酸 (Boc 係經顯示，惟 Cbz、Troc 或 Fmoc 可經取代)，於肽偶合試劑存在下，譬如 EDAC/HOBT、PyBOP、HATU 或 DEBPT，在溶劑譬如 THF、DMF、二氯甲烷或 DMSO 中反應，添加或未添加胺鹼，譬如 Hunig 氏鹼、吡啶、2,6-二甲基吡啶或三乙胺，而得 III，為醯胺產物之混合物。將 III 在醋酸中加熱 (50-100°C)，獲得苯并咪唑化合物 IV。或者，IV 可經由 II 與醛之反應，接著為以氧化劑譬如 Cu(OAc)₂ 或 MnO₂ 之處理而製成。參閱 Penning 等人，**BIOORG. MED. CHEM.** 16：6965-6975 (2008)，其係以全文併於本文供參考。IV 之酯官能基可在標準條件下被還原成醇 V，譬如以氫化鋁鋁或 DIBAL，在適當溶劑譬如

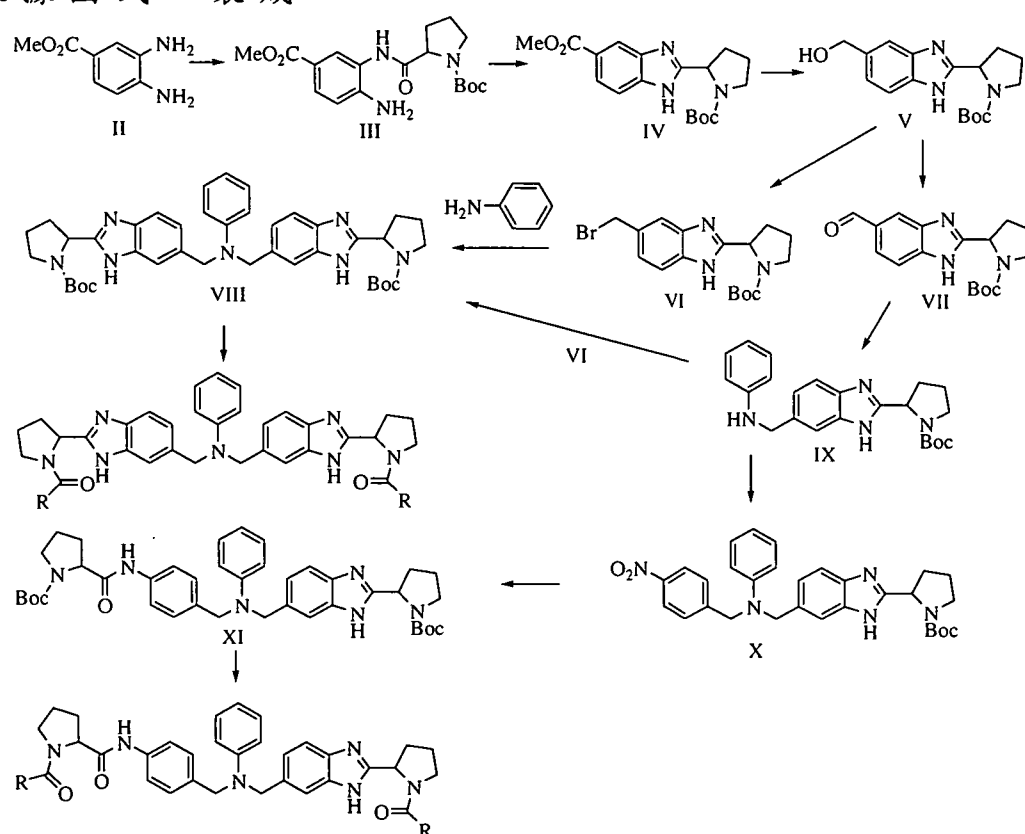
THF 或二氯甲烷中之處理。醇 V 可被轉變成溴基甲基化合物 VI，使用經建立之條件，譬如經由以 CBr_4 與三苯膦處理，或經由以 PBr_3 處理。或者，V 可藉由多種方法被氧化成醛 VII，譬如 MnO_2 、PCC、PDC、Swern 氧化作用或 Dess-Martin 過碘烷。化合物 VII 可用以製備化合物 IX，其方式是與苯胺反應，以形成 Schiff 氏鹼(亞胺)，其可以氫化物還原劑，譬如硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉(添加或未添加酸，譬如醋酸)，在溶劑中，譬如乙醇、甲苯、THF 或二氯甲烷，被還原成 IX。或者，由 VII 所形成之 Schiff 鹼可藉由氫化作用，於適當觸媒存在下，譬如鈀或鉑觸媒或阮尼鎳，而被還原成產物 IX。可使化合物 VI 與苯胺，於鹼存在下，譬如 KOH、t-BuOK、鈉胺、氫化鈉、CsOH、Hunig 氏鹼、 Na_2CO_3 或 NaHCO_3 ，在適當有機溶劑中，譬如 THF 或 DMF，或在水(若該鹼可與水性溶劑相容時)中反應，使用或未使用經添加之界面活性劑，譬如十二基硫酸鈉或四丁基溴化銨，而得對稱性化合物 VIII。或者，VIII 亦可藉由 IX 與 VI，於上述烷基化條件下之反應而產生。在 Boc 保護基自 VIII 移除(以酸譬如 TFA、HCl 或甲酸之處理而達成)之後，本發明化合物可藉由所形成之二胺與所選擇之酸，使用上述標準肽偶合試劑及條件之偶合而製成。化合物 IX 亦可與溴化 4-硝基苳，於上述烷基化條件下反應，而得 X。X 之硝基使用上述條件之還原作用，且與經適當保護之脯胺酸偶合，可提供 XI。在 Boc 保護基自 XI 移除(以酸譬如 TFA、HCl 或甲酸之處理而達成)之後，本發明化合物可藉由所形成之二胺與所選擇之酸，使用上述

標準肽偶合試劑及條件之偶合而製成。同樣地，式 I_B 化

物可以類似方式製備，其中 A 為  (例如 ),

B 為  (例如 ), A' 與 B' 均如上述，且 A 與 B

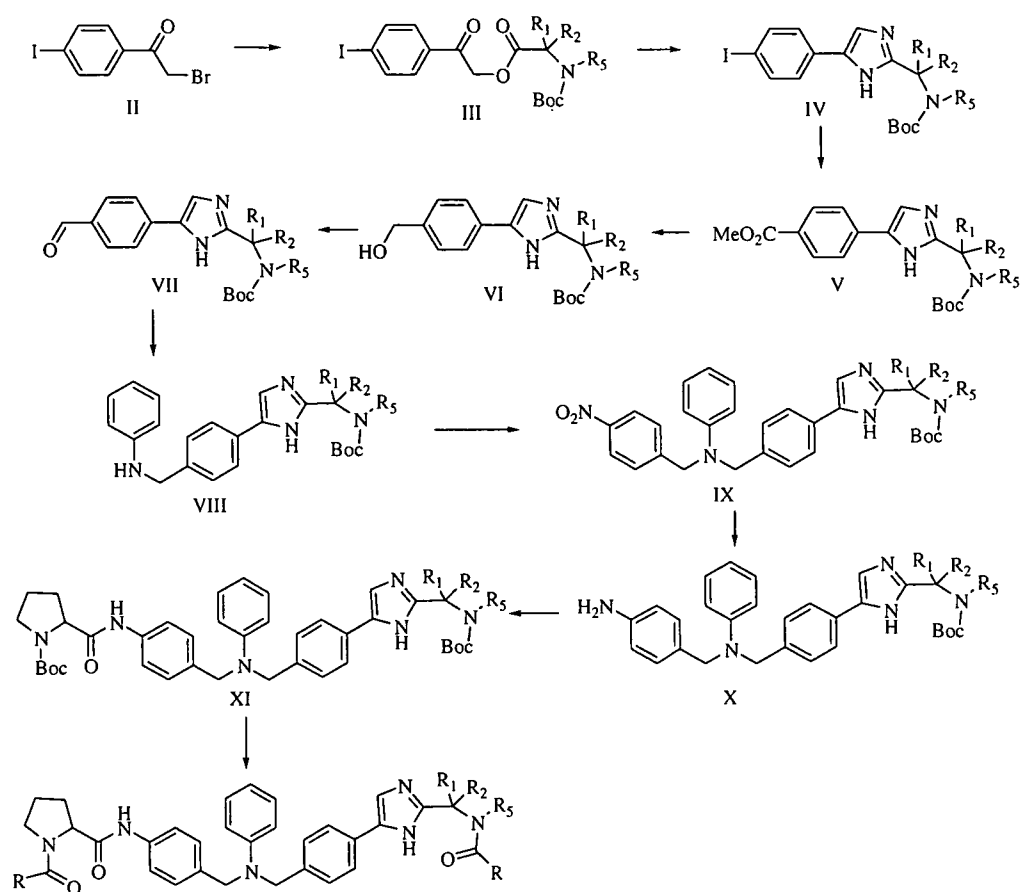
係獨立地視情況被一或多個 R_A 取代。同樣地，式 I_C 化合物可根據圖式 III 製成。



圖式 III

作為又另一項非限制性實例，本發明化合物可藉由圖式 IV 中所示之方法製成，其中 R 為 -L_{S'}-M'-L_{S''}-R_D，且 L_{S'}、M'、L_{S''}、R_D、R₁、R₂ 及 R₅ 均如上述。化合物 II 可使用已知條件，譬如以 Br₂ 處理而製自 4'-碘基苯乙酮。可使化合物 II 與胺基酸之鹽 (製自經適當保護之胺基酸，與鹼，譬如 Cs₂CO₃、KOH、NaOH 或 Na₂CO₃，在溶劑中，譬如乙醇或 THF)，於溶劑譬如 THF、

DMF 或 DMSO 中反應，以提供酯 III。可將該酯 III 以氨來源處理，譬如 NH_4OAc 、 NH_4Cl 或氨氣，並在溶劑中加熱，譬如甲苯或二甲苯，伴隨著水之共沸移除，以提供咪唑 IV。參閱 Gordon 等人, **TET. LETT.** 34: 1901-1904 (1993)，與 Moinet 等人, **BIOORG. MED. CHEM. LETT.** 11: 991-995 (2001)，此兩者均以其全文併於本文供參考。碘化物 IV 可被轉化成酯 V，其方式是以鈀觸媒（譬如 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 或 Pd(dppf)Cl_2 或 Pd(II) 觸媒，譬如 Pd(OAc)_2 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ，添加或未添加有機磷配位體，譬如 PPh_3 或 P(t-Bu)_3 ），與一氧化碳，於鹼存在下，譬如三乙胺或 Hunig 氏鹼，在溶劑譬如甲醇或乙醇中處理，使用或未使用加熱。所獲得之酯 V 可被還原成醇 VI，然後藉由上述方法氧化成醛 VII。化合物 VII 可用以製備化合物 VIII，其方式是與苯胺反應，以形成 Schiff 氏鹼（亞胺），其可以氫化物還原劑，譬如硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉（添加或未添加酸，譬如醋酸），在溶劑中，譬如乙醇、甲苯、THF 或二氯甲烷，而被還原成 VIII。或者，由 II 所形成之 Schiff 鹼可藉由氫化作用，於適當觸媒存在下，譬如鈀或鉑觸媒或阮尼鎳，被還原成產物 VIII。可使化合物 VIII 與溴化 4-硝基苳，在上述烷基化條件下反應，而得 IX。IX 之硝基使用上述條件之還原作用，且與經適當保護之脯胺酸偶合，可提供 XI。在 Boc 保護基自 XI 移除（以酸譬如 TFA、HCl 或甲酸之處理而達成）之後，本發明化合物可藉由所形成之二胺與所選擇之酸，使用上述標準肽偶合試劑及條件之偶合而製成。同樣地，式 I_C 化合物可以類似方式製備。



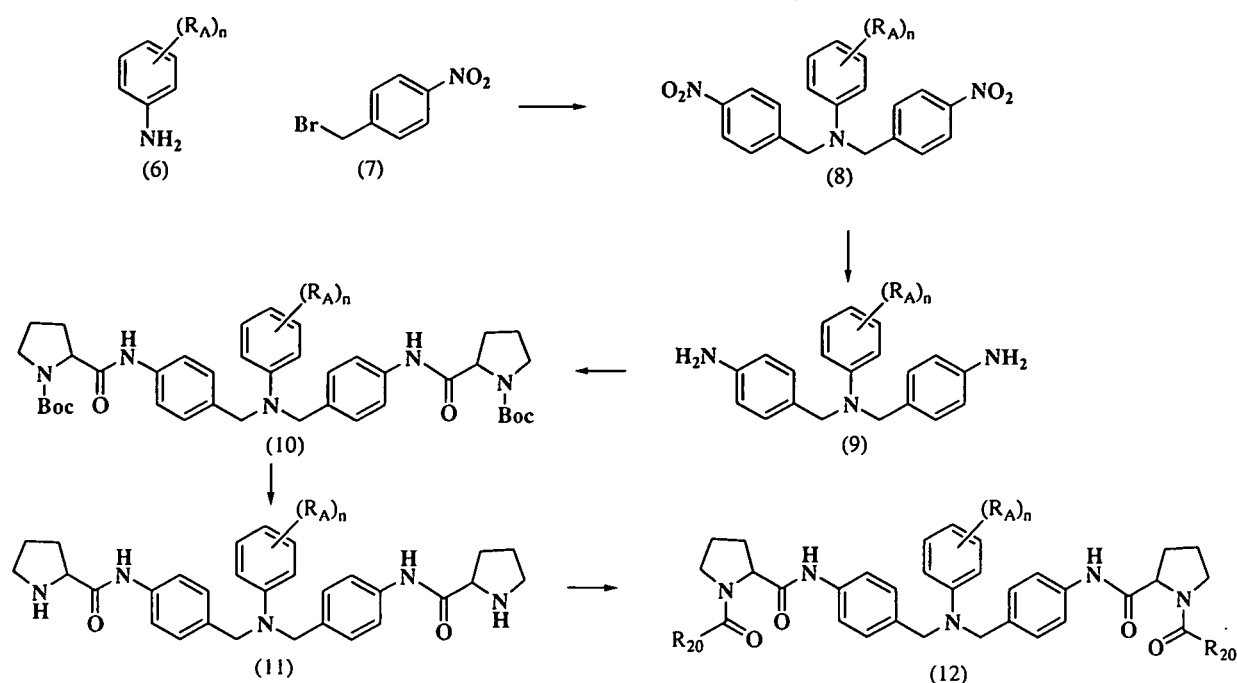
圖式 IV

作為另一項非限制性實例，本發明通式I化合物可如圖式I'中所示製成。如圖式I'中所示，使式(1)化合物偶合至式(2)化合物，其中Q為鹵基(例如溴基、氯基或碘基)，且A,B,D,L₁,L₂,L₃,Y及Z均如上述，獲得式(4)化合物。胺基化合物(1)可被烷基化，其方式是與鹵烷基(例如鹵甲基)化合物(2)，於鹼存在下，譬如KOH、t-BuOK、鈉胺、氫化鈉、CsOH、Hunig氏鹼、Na₂CO₃或NaHCO₃，在適當有機溶劑中，譬如THF或DMF，或在水(若該鹼可與水性溶劑相容時)中反應，使用或未使用經添加之界面活性劑，譬如十二基硫酸鈉或四丁基溴化銨。可使式(4)化合物與(5)反應，其中Q為鹵基(例如溴基、氯基或碘基)，使用如使(1)與(2)反應之相同條件，而得通式I化合物。在式I中之B、Z及L₂係個別與A、Y及

$$\begin{array}{c}
 \text{D} \\
 | \\
 \text{L}_3 \\
 | \\
 \text{NH}_2
 \end{array}
 \xrightarrow{\text{H} \text{ 或 } \text{Q-L}_1\text{-A-Y}}
 \begin{array}{c}
 \text{D} \\
 | \\
 \text{L}_3 \\
 | \\
 \text{NH}
 \end{array}
 \xrightarrow{\text{Q-L}_2\text{-B-Z}}
 \begin{array}{c}
 \text{D} \\
 | \\
 \text{L}_3 \\
 | \\
 \text{N-L}_2\text{-B-Z}
 \end{array}
 \quad (1)$$

作為又另一項非限制性實例，本發明化合物可如圖式 II' 中所示製成。使式 (6) 化合物，其中 R_A 係如上文定義，且 n 為 0, 1, 2, 3, 4 或 5，偶合至式 (7) 化合物，可獲得式 (8) 化合物。例如，胺基化合物 (6) 可被烷基化，其方式是與溴化 4-硝基苳 (7)，於鹼存在下，譬如 KOH、t-BuOK、鈉胺、氫化鈉、CsOH、Hunig 氏鹼、 Na_2CO_3 或 $NaHCO_3$ ，在適當有機溶劑中，

譬如 THF 或 DMF，或在水（若該鹼可與水性溶劑相容時）中反應，使用或未使用經添加之界面活性劑，譬如十二基硫酸鈉或四丁基溴化銨。二硝基化合物(8)可以氫化物還原劑，譬如硼氫化鈉（添加或未添加過渡金屬鹽，譬如 BiCl_3 、 SbCl_3 、 NiCl_2 、 Cu_2Cl_2 或 CoCl_2 ），在溶劑譬如乙醇或 THF 中，被還原成二胺基產物(9)。或者，(8)可藉由氫化作用，於適當觸媒存在下，譬如鈹或鉑觸媒或阮尼鎳，被還原成產物(9)。可使二胺(9)與經適當保護之脯胺酸(Boc係經顯示，惟 Cbz、Troc 或 Fmoc 可經取代)，於肽偶合試劑存在下，譬如 EDAC/HOBT、PyBOP、HATU 或 DEBPT，在溶劑譬如 THF、DMF、二氯甲烷或 DMSO 中反應，添加或未添加胺鹼，譬如 Hunig 氏鹼、吡啶、2,6-二甲基吡啶或三乙胺，而得(10)。Boc 保護基之移除而獲得(11)可以酸譬如 TFA、HCl 或甲酸之處理而達成。本發明化合物(12)，其中 R_{20} 為 $-\text{L}_S'-\text{M}'-\text{L}_S''-\text{R}_D$ ，且 L_S' 、 M' 、 L_S'' 及 R_D 均如上述，可經由(11)與所選擇之酸，使用上述標準肽偶合試劑及條件之偶合而製成。同樣地，如上文所述之式 I_A 化合物可以類似方式製備。

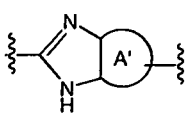
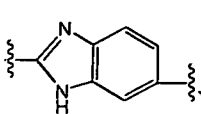
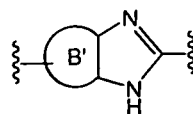
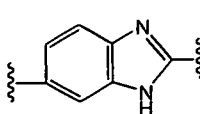


圖式 II'

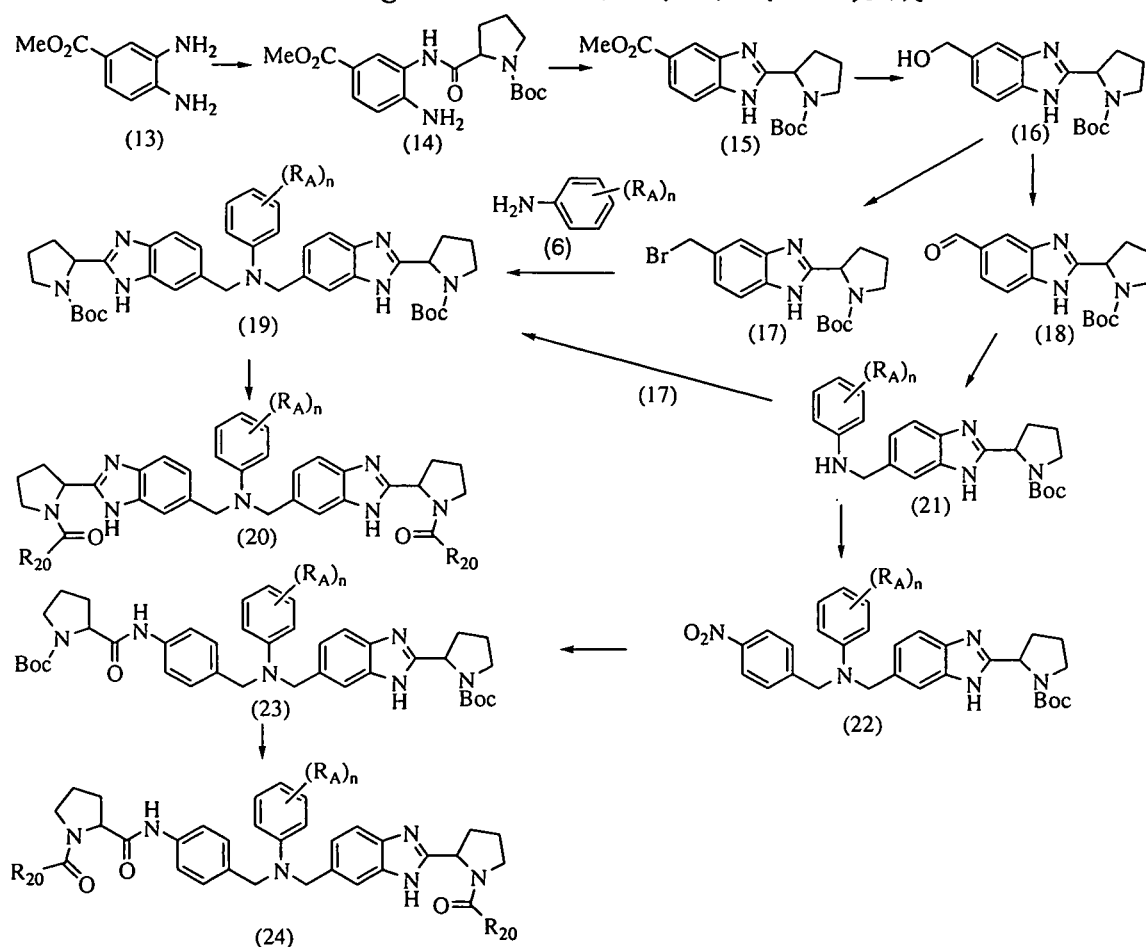
作為又另一項非限制性實例，本發明化合物 (20) 與 (24) 可藉由圖式 III' 中所示之方法製成，其中 R_{20} 為 $-\text{L}_S'-\text{M}'-\text{L}_S''-\text{R}_D$ ，且 L_S' 、 M' 、 L_S'' 、 R_D 及 R_A 均如上述，及 n 為 0, 1, 2, 3, 4 或 5。可使二胺 (13) 與經適當保護之脯胺酸 (Boc 係經顯示，惟 Cbz、Troc 或 Fmoc 可經取代)，於肽偶合試劑存在下，譬如 EDAC/HOBT、PyBOP、HATU 或 DEBPT，在溶劑譬如 THF、DMF、二氯甲烷或 DMSO 中反應，添加或未添加胺鹼，譬如 Hunig 氏鹼、吡啶、2,6-二甲基吡啶或三乙胺，而得 (14)，為醯胺產物之混合物。將 (14) 在醋酸中加熱 ($50-100^\circ\text{C}$)，係獲得苯并咪唑化合物 (15)。或者，(15) 可經由 (13) 與醛之反應，接著為以氧化劑譬如 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 或 MnO_2 之處理而製成。參閱 Penning 等人, **BIOORG. MED. CHEM.** 16: 6965-6975 (2008)，其係以全文併於本文供參考。(15) 之酯官能基可於標準條件下，譬如以氫化鋁鋁或 DIBAL，在適當溶劑譬如 THF 或二氯甲烷中之處

理，而被還原成醇(16)。醇(16)可被轉變成溴基甲基化合物(17)，使用經建立之條件，譬如經由以 CBr_4 與三苯膦處理，或經由以 PBr_3 處理。或者，(16)可藉由多種方法被氧化成醛(18)，譬如 MnO_2 、PCC、PDC、Swern氧化作用或Dess-Martin過碘烷。化合物(18)可用以製備化合物(21)，其方式是與苯胺反應，以形成Schiff氏鹼(亞胺)，其可以氫化物還原劑，譬如硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉(添加或未添加酸，譬如醋酸)，在溶劑中，譬如乙醇、甲苯、THF或二氯甲烷，被還原成(21)。或者，由(18)所形成之Schiff鹼可藉由氫化作用，於適當觸媒存在下，譬如鈀或鉑觸媒或阮尼鎳，而被還原成產物(21)。可使化合物(17)與(6)，於鹼存在下，譬如 KOH 、 t-BuOK 、鈉胺、氫化鈉、 CsOH 、Hunig氏鹼、 Na_2CO_3 或 NaHCO_3 ，在適當有機溶劑中，譬如THF或DMF，或在水(若該鹼可與水性溶劑相容時)中反應，使用或未使用經添加之界面活性劑，譬如十二基硫酸鈉或四丁基溴化銨，而得對稱性化合物(19)。或者，(19)亦可經由(21)與(17)，在上述烷基化條件下之反應而產生。在Boc保護基自(19)移除(以酸譬如TFA、 HCl 或甲酸之處理而達成)之後，本發明化合物(20)可經由所形成之二胺與所選擇之酸，使用上述標準肽偶合試劑及條件之偶合而製成。亦可使化合物(21)與溴化4-硝基苳，在上述烷基化條件下反應，而得(22)。(22)之硝基使用上述條件之還原作用，且與經適當保護之脯胺酸偶合，可提供(23)。在Boc保護基自(23)移除(以酸譬如TFA、 HCl 或甲酸之處理而達成)之後，本發明化合物(24)可經由所形成之二胺與所

選擇之酸，使用上述標準肽偶合試劑及條件之偶合而製成。同樣地，式 I_B 化合物可以類似方式製備，其中 A 為


 (例如 )
 , B 為 
 (例如 )

A' 與 B' 均如上述，且 A 與 B 係獨立地視情況被一或多個 R_A 取代。同樣地，式 I_C 化合物可根據圖式 III' 製成。

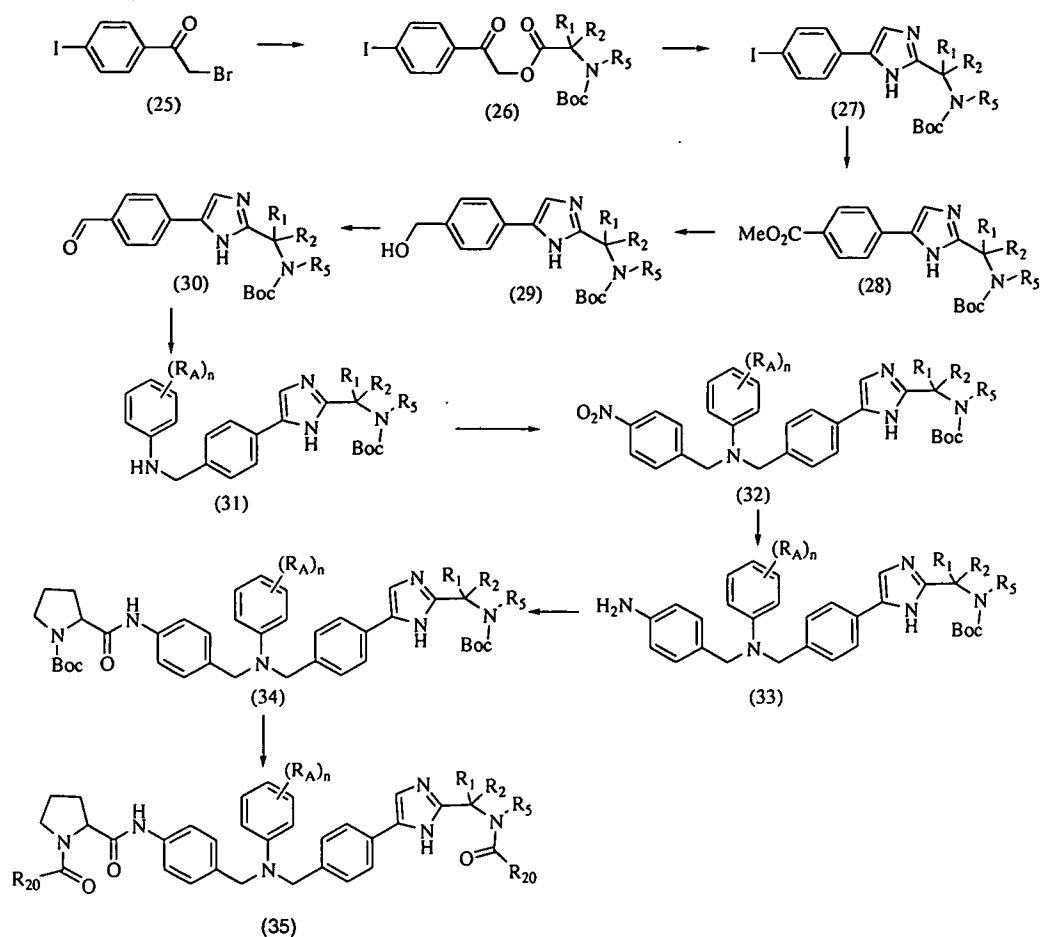


圖式 III'

作為又另一項非限制性實例，本發明化合物 (35) 可藉由圖式 IV' 中所示之方法製成，其中 R₂₀ 為 -L_S'-M'-L_S''-R_D，且 L_S', M', L_S'', R_D, R₁, R₂, R₅ 及 R_A 均如上述，及 n 為 0, 1, 2, 3, 4 或 5。化合物 (25) 可使用已知條件，譬如以 Br₂ 處理，製自 4'-碘基苯乙酮。可使化合物 (25) 與胺基酸之鹽 (製自經適當保護之胺基

酸，與鹼，譬如 Cs_2CO_3 、 KOH 、 NaOH 或 Na_2CO_3 ，在溶劑中，譬如乙醇或 THF)，在溶劑譬如 THF、DMF 或 DMSO 中反應，以提供酯 (26)。可將酯 (26) 以氮來源處理，譬如 NH_4OAc 、 NH_4Cl 或氮氣，並在溶劑中加熱，譬如甲苯或二甲苯，伴隨著水之共沸移除，以提供咪唑 (27)。參閱 Gordon 等人, **TET. LETT.** 34: 1901-1904 (1993)，與 Moinet 等人, **BIOORG. MED. CHEM. LETT.** 11: 991-995 (2001)，此兩者均以其全文併於本文供參考。碘化物 (27) 可經由以鈀觸媒 (譬如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 或 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 或 $\text{Pd}(\text{II})$ 觸媒，譬如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)，添加或未添加有機磷配位體，譬如 PPh_3 或 $\text{P}(\text{t-Bu})_3$)，與一氧化碳，於鹼存在下，譬如三乙胺或 Hunig 氏鹼，在溶劑譬如甲醇或乙醇中處理，使用或未使用加熱，而被轉化成酯 (28)。所獲得之酯 (28) 可被還原成醇 (29)，然後藉由上述方法氧化成醛 (30)。化合物 (30) 可用以製備化合物 (31)，其方式是與苯胺反應，以形成 Schiff 氏鹼 (亞胺)，其可以氫化物還原劑，譬如硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉 (添加或未添加酸，譬如醋酸)，在溶劑中，譬如乙醇、甲苯、THF 或二氯甲烷，而被還原成 (31)。或者，由 (30) 所形成之 Schiff 鹼可藉由氫化作用，於適當觸媒存在下，譬如鈀或鉑觸媒或阮尼鎳，而被還原成產物 (31)。可使化合物 (31) 與溴化 4-硝基苳，在上述烷基化條件下反應，而得 (32)。(32) 之硝基使用上述條件之還原作用，且與經適當保護之脯胺酸偶合，可提供 (34)。在 Boc 保護基自 (34) 移除 (以酸譬如 TFA、HCl 或甲酸之處理而達成) 之後，本發明化合物 (35) 可經由所形成之二胺與所選擇之酸，使用上述標準肽

偶合試劑及條件之偶合而製成。同樣地，式 I_C 化合物可以類似方式製備。



圖式 IV'

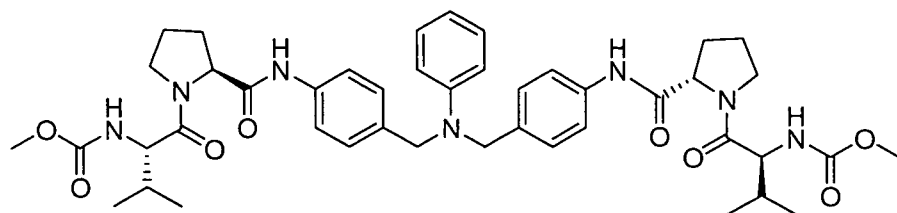
若本文中所述之部份基團 (例如 -NH₂ 或 -OH) 與合成方法不能相容，則部份基團可以適當保護基保護，其對使用於此等方法中之反應條件為安定的。保護基可在反應順序中之適當時點被移除，以提供所要之中間物或標的化合物。適當保護基與保護或去除保護部份基團之方法，係為此項技藝中所習知，其實例可參閱 Greene 與 Wuts，同前文出處。關於各個別步驟之最適宜反應條件與反應時間可依所採用之特定反應物與存在於所使用反應物中之取代基而改變。溶劑、溫度及其他反應條件可容易地由一般熟諳此藝者，

以本發明為基礎經選擇。

【實施方式】

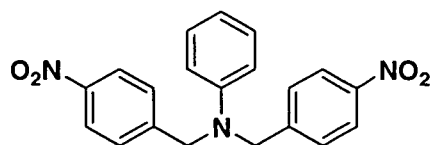
其他本發明化合物可同樣地根據上述圖式以及下述實例中所述之程序製成，如熟諳此藝者所明瞭。應明瞭的是，上述具體實施例與圖式及下述實例係以說明方式給予，而非限制。在本發明範圍內之各種改變與修正係為熟諳此藝者自本說明文而明瞭。

下文實例化合物係使用化學製圖 (ChemDraw) 9.0 版本或 ACD 10 版本 (ACD v10) 命名。關於實例 1-23 之最後化合物與中間物係使用化學製圖 (ChemDraw) 命名。關於實例 24-150 之最後化合物係使用 ACD v10 命名。關於實例 24-150 之中間物係使用化學製圖 (ChemDraw) 命名，除非另有指出。



實例 1

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

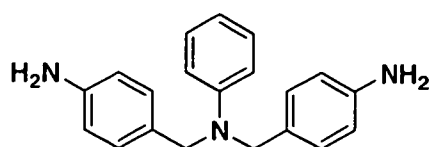


實例 1A

N,N-雙(4-硝基苄基)苯胺

將苯胺 (0.457 毫升，5 毫莫耳)、碳酸氫鈉 (0.924 克，11.00

毫莫耳)及十二基硫酸鈉(0.020克，0.070毫莫耳)在水(20毫升)中合併，並於油浴中在80°C下加熱約5分鐘。添加1-(溴基甲基)-4-硝基苯(2.376克，11.00毫莫耳)，且於80°C下連續加熱約1小時。1小時後，使反應物冷卻至室溫。將產物藉過濾收集，以水沖洗，及在真空下乾燥。使產物自EtOAc與己烷之混合物再結晶，而得產物(1.67克，92%產率，黃色粉末)。



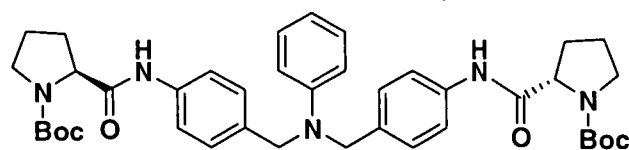
實例 1B

N,N-雙(4-氨基苄基)苯胺

方法 A. 將得自實例 1A 之產物(436 毫克，1.2 毫莫耳)與氯化鈹(III)(1.14 克，3.60 毫莫耳)在乙醇(12 毫升)中合併，並於水浴中冷卻。分次添加硼氫化鈉(726 毫克，19.20 毫莫耳)(發生放熱及起泡)，且反應物轉變成暗黑色。在室溫下攪拌約 1 小時。添加 MeOH，及經過矽藻土過濾，以 MeOH 沖洗。經由旋轉蒸發而濃縮至一半體積，以 25% 異丙醇/CHCl₃ 稀釋，並以 10% 碳酸氫鈉洗滌。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得標題化合物(310.4 毫克，85% 產率，黃色油)。

方法 B. 於 THF(20 毫升)中之得自實例 1A 之產物(200 毫克，0.550 毫莫耳)內，在 50 毫升壓力瓶中，添加 Ra-Ni，經水潤濕，A-7000(200 毫克，3.41 毫莫耳)，並將混合物在 30 psi 及室溫下攪拌 2 小時。使混合物經過尼龍薄膜過濾，且蒸發溶劑，而

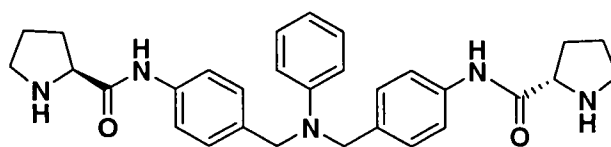
得標題化合物，使用之而無需進一步純化。



實例 1C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

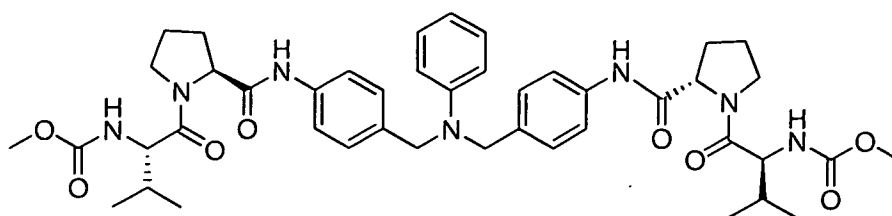
使得自實例 1B 之產物 (310.4 毫克，1.023 毫莫耳) 溶於 DMSO (5.115 毫升) 中，並添加 N-(第三-丁氧羰基)-L-脯氨酸 (440 毫克，2.046 毫莫耳)、HATU (817 毫克，2.148 毫莫耳) 及 Hunig 氏鹼 (0.715 毫升，4.09 毫莫耳)。於攪拌 48 小時後，添加水，且過濾，以收集固體。使固體在矽膠上藉層析純化，以 0-4% MeOH/CH₂Cl₂ 溶離，而得標題化合物 (339.4 毫克，47.5% 產率，淡黃色粉末)。



實例 1D

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))二(四氫吡咯)-2-羧醯胺

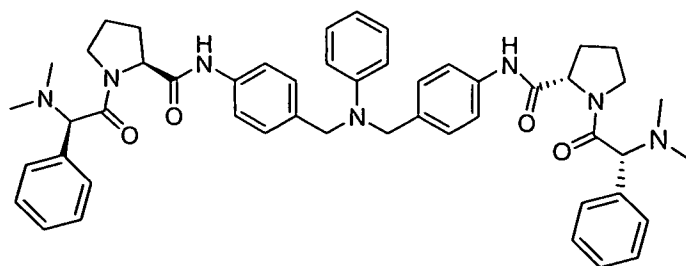
於 CH₂Cl₂ (537 微升) 中之得自實例 1C 之產物 (150 毫克，0.215 毫莫耳) 內，添加 TFA (537 微升)，並將反應物於 N₂ 大氣下攪拌 45 分鐘，且經由旋轉蒸發而濃縮。使殘留物溶於 25% 異丙醇/CHCl₃ 中，及以半飽和 NaHCO₃ 洗滌。使有機物質以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得標題化合物 (93.8 毫克，88% 產率，淡黃褐色固體)。



實例 1E

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

於得自實例 1D 之產物 (0.01 克，0.020 毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸 (8.80 毫克，0.050 毫莫耳) 及 HATU (0.019 克，0.050 毫莫耳) 在 DMSO (0.100 毫升) 中之混合物內，添加 Hunig 氏鹼 (0.021 毫升，0.121 毫莫耳)，並將反應物在室溫下攪拌 15 分鐘。將反應物以乙腈與水 (0.1% TFA) 稀釋，且藉逆相層析法 (C18) 純化，以水中之 10-100% 乙腈 (0.1% TFA) 溶離，而得標題化合物 (14 毫克，86% 產率，白色固體)，為 TFA 鹽。
¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.88 (d, J=6.71Hz, 6H) 0.93 (d, J=6.71Hz, 6H) 1.81-2.04 (m, 8H) 2.08-2.19 (m, 2H) 3.58-3.65 (m, 2H) 3.77-3.85 (m, 2H) 4.02 (t, J=8.54 Hz, 2H) 4.42 (dd, J=8.16, 4.81 Hz, 2H) 4.59 (s, 4H) 6.57 (t, J=6.33 Hz, 1H) 6.65 (d, J=7.32 Hz, 2H) 7.07 (t, J=7.86 Hz, 2H) 7.17 (d, J=8.70 Hz, 4H) 7.37 (d, J=8.39 Hz, 2H) 7.51 (d, J=8.54 Hz, 4H) 10.01 (s, 2H)。

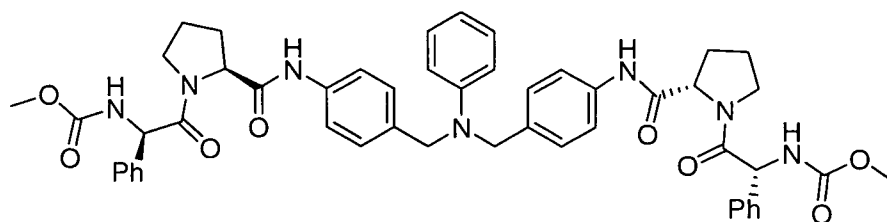


實例 2

(R,2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))雙

(1-((R)-2-(二甲胺基)-2-苯乙醯基)四氫吡咯-2-羧醯胺)

於得自實例 1D 之產物 (45 毫克, 0.090 毫莫耳)、(R)-2-(二甲胺基)-2-苯基醋酸 (40.5 毫克, 0.226 毫莫耳) 及 HATU (86 毫克, 0.226 毫莫耳) 在 DMSO (0.45 毫升) 中之混合物內, 添加 Hunig 氏鹼 (95 微升, 0.543 毫莫耳), 並將反應物在室溫下攪拌 1 小時。將反應物傾倒至水中, 且以 EtOAc 萃取, 接著以鹽水洗滌。使有機物質以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。於矽膠上藉層析純化, 以 0-5% MeOH/ CH_2Cl_2 溶離, 而得標題化合物 (7 毫克, 9.4% 產率)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 10.03 (br s, 2H) 7.30-7.60 (m, 14H) 7.15-7.25 (m, 4H) 7.02-7.13 (m, 2H) 6.62-6.73 (m, 2H) 6.58 (t, $J=7.17$ Hz, 1H) 4.61 (s, 4H) 4.31-4.40 (m, 2H) 3.82-3.91 (m, 2H) 3.10-3.60 (m, 16H) 1.74-2.12 (m, 8H)。



實例 3

(1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(2-酮基-1-苯基乙烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

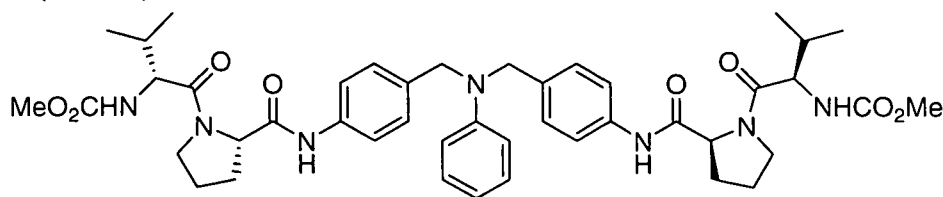
於得自實例 1D 之產物 (47.2 毫克, 0.095 毫莫耳)、(R)-2-(甲氧羰基胺基)-2-苯基醋酸 (49.6 毫克, 0.237 毫莫耳) 及 HATU (90 毫克, 0.237 毫莫耳) 在 DMSO (0.47 毫升) 中之混合物內, 添加 Hunig 氏鹼 (99 微升, 0.569 毫莫耳), 並將反應物在室溫下攪



實例 4

將得自實例 1D 之產物 (25 毫克, 0.050 毫莫耳) 與 2,5-二酮基四氫吡咯-1-基碳酸苄酯 (27.5 毫克, 0.111 毫莫耳) 及三乙胺 (0.021 毫升, 0.151 毫莫耳) 在 DMF (0.5 毫升) 中合併, 並將混合物於室溫下攪拌過夜。在水 (5 毫升) 與 EtOAc (3 x 5 毫升) 之間作分液處理。使有機物質以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。於矽膠上藉層析純化, 以己烷中之 10-50% EtOAc 溶離, 提供標題化合物, 為無色固體 (9 毫克, 23.4% 產率)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 9.97-10.06 (m, 2H) 7.48-7.58 (m, 4H) 7.35-

7.41 (m, 3H) 7.29-7.35 (m, 1H) 7.03-7.26 (m, 12H) 6.63-6.74 (m, J=8.32, 8.32 Hz, 2H) 6.54-6.63 (m, 1H) 5.02-5.12 (m, 3H) 4.93 (d, J=13.12 Hz, 1H) 4.58-4.67 (m, 4H) 4.28-4.39 (m, 2H) 3.38-3.55 (m, 4H) 2.14-2.31 (m, 2H) 1.77-1.98 (m, 6H) 。

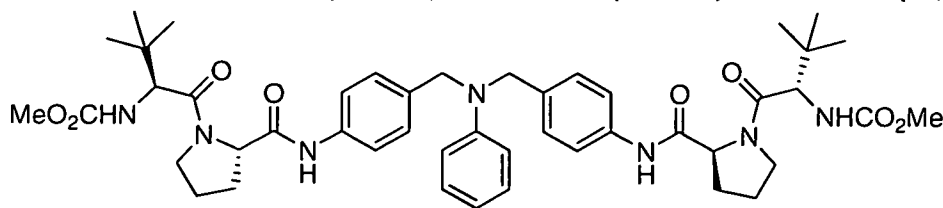


實例 5

(2R,2'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

於得自實例 1D 之產物 (12 毫克，0.024 毫莫耳)、(R)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸 (8.87 毫克，0.051 毫莫耳) 及 HATU (19.25 毫克，0.051 毫莫耳) 在無水 DMSO (0.25 毫升) 中之溶液內，添加 Hunig 氏鹼 (0.013 毫升，0.072 毫莫耳)，並將所形成之混合物在室溫下攪拌 90 分鐘。使混合物於水 (5 毫升) 與 EtOAc (3 x 5 毫升) 之間作分液處理，且使合併之有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥。將混合物過濾，及在真空中濃縮，並使粗產物於矽膠 (C18) 上藉層析純化，以 10-100% 乙腈在水 (0.1% TFA) 中之梯度液溶離。匯集含有純產物之溶離份，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為固體 (7 毫克，31%)，為 TFA 鹽。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 10.23 (s, 0.5H) 9.67 (s, 1.5H) 7.49-7.56 (m, 4H) 7.43 (d, J=8.39 Hz, 0.5H) 7.35 (d, J=8.24 Hz, 1.5H) 7.14-7.22 (m, 4H) 7.03-7.11 (m, 2H) 6.65 (d, J=8.24 Hz, 2H) 6.57 (t, J=7.02 Hz, 1H) 4.98 (d,

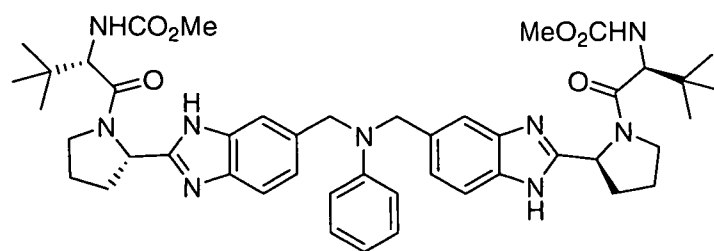
$J=8.09$ Hz, 0.5H) 4.56-4.63 (m, 4H) 4.40 (dd, $J=8.55$, 2.75 Hz, 1.5H) 4.05-4.11 (m, 2H) 3.75-3.84 (m, 2H) 3.56-3.65 (m, 3H) 3.51-3.56 (m, 6H) 3.42-3.49 (m, 1H) 2.05-2.15 (m, 2H) 1.87-2.04 (m, 6H) 0.83-0.93 (m, 12H)。



實例 6

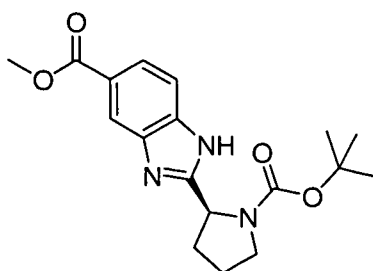
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

於得自實例 1D 之產物 (12 毫克, 0.024 毫莫耳) 與 (S)-2-(甲氧羰基氨基)-3,3-二甲基丁酸 (9.58 毫克, 0.051 毫莫耳) 在 DMSO (0.2 毫升) 中之溶液內, 添加 HATU (19.25 毫克, 0.051 毫莫耳) 與 Hunig 氏鹼 (0.013 毫升, 0.072 毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌 90 分鐘。使混合物於水 (1 毫升) 與 EtOAc (3 x 1 毫升) 之間作分液處理, 並使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥。使粗產物於矽膠 (C18) 上藉層析純化, 以 10-100% 乙腈在 0.1% TFA 水溶液中之梯度液溶離, 提供標題化合物 (8 毫克, 34.8% 產率), 為 TFA 鹽。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 9.99 (s, 2H) 7.51 (d, $J=8.54$ Hz, 4H) 7.17 (d, $J=8.55$ Hz, 4H) 7.02-7.13 (m, 4H) 6.66 (d, $J=8.09$ Hz, 2H) 6.53-6.61 (m, 1H) 4.58 (s, 4H) 4.43 (dd, $J=7.93$, 5.34 Hz, 2H) 4.21 (d, $J=8.85$ Hz, 2H) 3.73-3.83 (m, 2H) 3.64 (s, 2H) 3.54 (s, 6H) 2.09-2.20 (m, 2H) 1.93-2.04 (m, 2H) 1.79-1.92 (m, 4H) 0.96 (s, 18H)。



實例 7

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(6,6'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(1H-苯并[d]咪唑-6,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



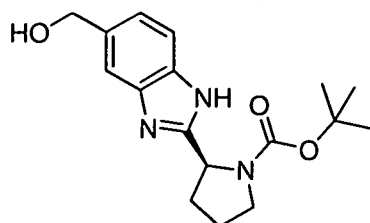
實例 7A

(S)-2-(1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸甲酯

將 3,4-二胺基苯甲酸甲酯 (5.0 克，30.1 毫莫耳) 與 EDAC (17.3 克，90 毫莫耳) 及 Boc-脯胺酸 (6.48 克，30.1 毫莫耳) 在吡啶 (50 毫升) 與 DMF (50 毫升) 之混合物中合併，然後，將混合物於室溫下攪拌過夜。使混合物蒸發，並使殘留物溶於 EtOAc 中，且以水 (3 x 200 毫升)、10% NaHCO₃ 水溶液，接著以鹽水洗滌，使有機物質以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，產生 10.4 克 (95%) 淺帶黃色固體，使用之而無需進一步純化。

使得自第一個步驟之產物 (10.4 克) 溶於醋酸 (75 毫升) 中，然後，將混合物加熱，並在 70°C 下攪拌 3 小時。使混合物蒸發降至乾涸，與甲苯一起共沸，接著在真空下乾燥。使殘

留物於矽膠上藉層析純化，以己烷中之 50-100% EtOAc 溶離，而得標題化合物 (8.96 克，產率 91%)，為帶淺黃色 / 白色固體。

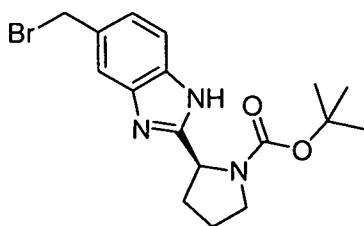


實例 7B

(S)-2-(5-(羥甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸

第三-丁酯

於得自實例 7A 之產物 (1.75 克，5.07 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (40 毫升) 中之溶液內，在 -78°C 下，逐滴添加 DiBAL (15.7 毫升，1M，在 CH_2Cl_2)，並將混合物於 -78°C 下攪拌 15 分鐘，然後，使其回復至室溫，且攪拌 1 小時。接著，使反應物在冰浴中冷卻，並慢慢逐滴添加 MeOH (2 毫升)，接著添加飽和 MgSO_4 (60 毫升)，及將混合物攪拌 30 分鐘。添加 EtOAc (200 毫升)，且將有機物質分離，以鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及蒸發，而得標題化合物 (1.506 克，產率 94%)，為帶輕微黃色固體。



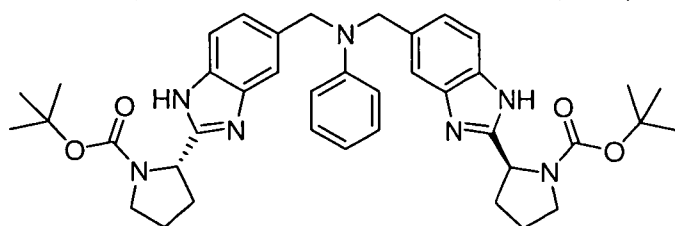
實例 7C

(S)-2-(5-(溴基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸

第三-丁酯

於得自實例 7B 之產物 (0.50 克，1.57 毫莫耳) 與經聚合體結

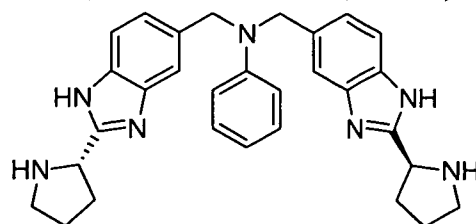
合之三苯膦 (2.1 克，3.15 毫莫耳，150-300 網目) 在 THF 中之混合物內，在 0°C 下，添加 CBr₄，並將混合物於 0°C 下攪拌 10 分鐘，然後，使其在室溫下攪拌 1.5 小時。接著，過濾混合物，且以 THF 沖洗。蒸發 THF，而得標題化合物 (493 毫克，產率 82%)，為帶淺黃色固體，使用之而無需進一步純化。



實例 7D

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(1H-苯并[d]咪唑-5,2-二基))二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

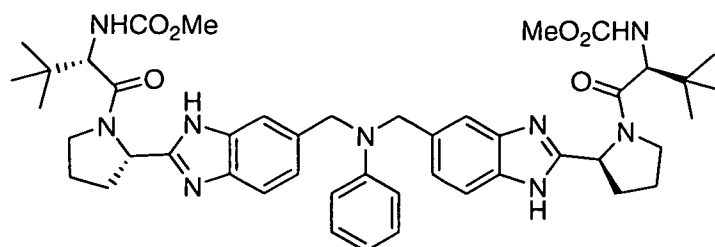
將得自實例 7C 之產物 (0.20 克，0.526 毫莫耳)、苯胺 (0.019 毫升，0.210 毫莫耳) 及 K₂CO₃ (0.087 克，0.631 毫莫耳) 在 DMF (1.0 毫升) 中之混合物，於室溫下攪拌 2 小時。添加得自實例 7C 之另外產物 (0.10 克)，伴隨著另外之 K₂CO₃ (0.044 克)，並將混合物攪拌過夜。將混合物倒入 EtOAc 中，然後，將有機物質以水、鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及蒸發。使產物於矽膠上藉層析純化，以己烷中之 50-100% EtOAc 溶離，而得標題化合物 (46 毫克，產率 32%)，為無色半固體。



實例 7E

N,N-雙((2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)苯胺

於得自實例 7D 之產物 (46 毫克，0.066 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (1.0 毫升) 中之溶液內，添加 TFA (1.0 毫升)，並將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。蒸發溶劑，且使用此殘留物，無需進一步純化。

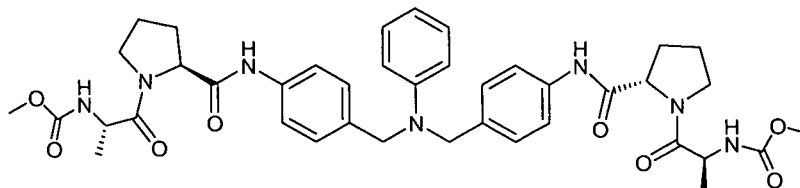


實例 7F

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(6,6'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(1H-苯并[d]咪唑-6,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

於得自實例 7E 之產物 (32.4 毫克，0.066 毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基氨基)-3,3-二甲基丁酸 (26.2 毫克，0.139 毫莫耳) 及 HATU (52.7 毫克，0.139 毫莫耳) 在無水 DMSO (0.5 毫升) 中之溶液內，添加 Hunig 氏鹼 (0.035 毫升，0.198 毫莫耳)，並將所形成之混合物在室溫下攪拌 90 分鐘。使混合物於水 (5 毫升) 與 EtOAc (3 x 5 毫升) 之間作分液處理，且使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥。將混合物過濾，及在真空中濃縮，並使粗產物於逆相層析 (C18) 上藉層析純化，以 10-100% 乙腈在水 (0.1% TFA) 中之梯度液溶離。匯集含有純產物之溶離份，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為固體 (14 毫克，18%)，為 TFA 鹽。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 14.55 (br s, 2H) 7.72 (d, $J=8.39$ Hz, 2H) 7.56 (s, 2H) 7.41 (d, $J=8.09$ Hz, 2H) 7.31 (d, $J=8.70$ Hz, 2H) 7.07-7.12 (m, 2H) 6.73 (d, $J=8.09$ Hz, 2H) 6.58-6.63 (m, 1H) 5.19 (dd,

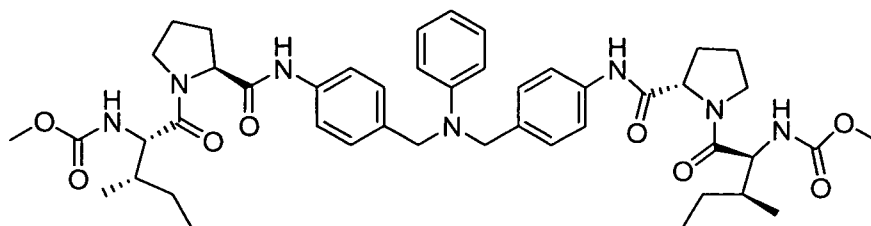
J=8.16, 5.87 Hz, 2H) 4.85-4.97 (m, 4H) 4.21 (d, J=8.70 Hz, 2H) 3.81-3.92 (m, 4H) 3.57 (s, 6H) 2.01-2.25 (m, 8H) 0.85 (s, 18H)。



實例 8

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(1-酮基丙烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

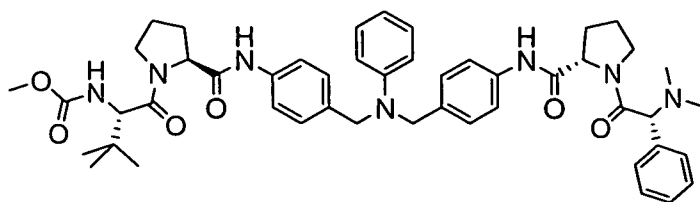
於氮氣下，將得自實例 1D 之產物 (0.024 克，0.048 毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺基)丙酸 (0.015 克，0.101 毫莫耳)、HATU (0.039 克，0.101 毫莫耳) 及 Hunig 氏鹼 (0.025 毫升，0.145 毫莫耳) 在 DMSO (0.5 毫升) 中混合，並於室溫下攪拌 2.5 小時。將反應混合物以 CH_2Cl_2 稀釋，且以水洗滌。將有機萃液分離，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發。使產物在矽膠上藉層析純化，以 CH_2Cl_2 中之 0-5% MeOH 溶離，而得標題化合物 (11.9 毫克，32.6% 產率)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 9.92 (s, 2H) 7.50 (d, J=8.54 Hz, 4H) 7.34 (d, J=7.48 Hz, 2H) 7.17 (d, J=8.70 Hz, 4H) 7.06 (dd, J=8.85, 7.32 Hz, 2H) 6.65 (d, J=7.93 Hz, 2H) 6.56 (t, J=7.25 Hz, 1H) 4.59 (s, 4H) 4.41 (dd, J=8.24, 4.42 Hz, 2H) 4.27-4.36 (m, 2H) 3.62-3.70 (m, 2H) 3.54-3.61 (m, 2H) 3.60 (s, 6H) 2.07-2.18 (m, 2H) 1.95-2.04 (m, 2H) 1.81-1.96 (m, 4H) 1.18 (d, J=4.00 Hz, 6H)。



實例 9

(2S,2'S,3S,3'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基戊烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

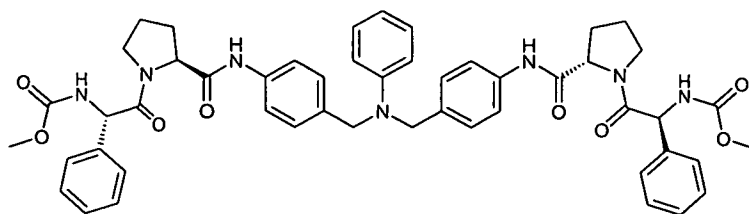
於氮氣下，使得自實例 1D 之產物 (0.0179 克，0.036 毫莫耳)、(2S,3S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基戊酸 (0.014 克，0.076 毫莫耳)、HATU (0.029 克，0.076 毫莫耳) 及 Hunig 氏鹼 (0.019 毫升，0.108 毫莫耳) 溶於 DMSO (0.360 毫升) 中，並將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。將反應混合物以 CH_2Cl_2 稀釋，且以水洗滌。將有機萃液分離，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發。使產物於矽膠上藉層析純化，以 CH_2Cl_2 中之 0-3% MeOH 溶離，而得標題化合物 (12.6 毫克，41.1% 產率)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 9.98 (s, 2H) 7.51 (d, $J=8.55$ Hz, 4H) 7.37 (d, $J=8.55$ Hz, 2H) 7.17 (d, $J=8.54$ Hz, 4H) 7.07 (dd, $J=8.77, 7.25$ Hz, 2H) 6.65 (d, $J=8.09$ Hz, 2H) 6.56 (t, $J=7.25$ Hz, 1H) 4.59 (s, 4H) 4.43 (dd, $J=8.16, 4.81$ Hz, 2H) 4.07 (t, $J=8.93$ Hz, 2H) 3.79-3.86 (m, 2H) 3.57-3.66 (m, 2H) 3.52 (s, 6H) 2.08-2.18 (m, 2H) 1.95-2.05 (m, 2H) 1.82-1.93 (m, 4H) 1.66-1.76 (m, 2H) 1.44-1.55 (m, 2H) 1.06-1.15 (m, 2H) 0.89 (d, $J=6.71$ Hz, 6H) 0.78-0.84 (m, 6H)。



實例 10

(S)-1-((S)-2-(4-(((4-((S)-1-((R)-2-(二甲胺基)-2-苯乙醯基)四氫吡咯

0.025 毫莫耳) 及 Hunig 氏鹼 (0.014 毫升, 0.078 毫莫耳) 在 DMSO (0.5 毫升) 中合併, 並將混合物於室溫下攪拌 45 分鐘。以水稀釋, 且藉過濾收集固體。使產物在矽膠上藉層析純化, 以 CH_2Cl_2 中之 0-4% MeOH 溶離, 而得標題化合物 (8 毫克, 43% 產率)。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*D*) δ ppm 1.02 (s, 9H) 1.65-1.73 (m, 1H) 1.86-1.95 (m, 2H) 1.99-2.08 (m, 1H) 2.13-2.20 (m, 2H) 2.26 (s, 6H) 2.49 (dd, *J*=12.21, 6.56 Hz, 1H) 2.53-2.60 (m, 1H) 3.32-3.39 (m, 1H) 3.65-3.68 (m, 1H) 3.69 (s, 3H) 3.74-3.80 (m, 1H) 3.81-3.87 (m, 1H) 4.01 (s, 1H) 4.38 (d, *J*=9.77 Hz, 1H) 4.56 (s, 4H) 4.76 (d, *J*=7.17 Hz, 1H) 4.80 (dd, *J*=8.01, 2.52 Hz, 1H) 5.39 (d, *J*=9.61 Hz, 1H) 6.70 (t, *J*=7.25 Hz, 1H) 6.73 (d, *J*=7.93 Hz, 2H) 7.12-7.19 (m, 6H) 7.36-7.43 (m, 5H) 7.47-7.51 (m, 4H) 9.30 (s, 1H) 9.71 (s, 1H)。

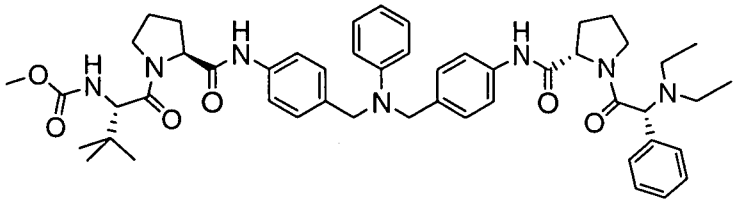


實例 11

(1*S*,1'*S*)-2,2'-((2*S*,2'*S*)-2,2'-((4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(2-酮基-1-苯基乙烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

將得自實例 1D 之產物 (9.0 毫克, 0.018 毫莫耳) 與 (S)-2-(甲氧羰基氨基)-2-苯基醋酸 (7.95 毫克, 0.038 毫莫耳)、HATU (14.44 毫克, 0.038 毫莫耳) 及 Hunig 氏鹼 (0.013 毫升, 0.072 毫莫耳) 在 DMSO (1.0 毫升) 中合併, 並將混合物於室溫下攪拌 45 分鐘。以水稀釋, 且藉過濾收集固體。使產物在矽膠上藉層

析純化，以 CH_2Cl_2 中之 0-5% MeOH 溶離，而得標題化合物 (7.2 毫克，45.2% 產率)。 ^1H NMR (500 MHz, 氯仿 -D) δ ppm 1.78-1.87 (m, 2H) 1.89-1.99 (m, 4H) 2.38-2.45 (m, 2H) 3.15-3.22 (m, 2H) 3.52-3.67 (m, 8H) 4.49 (s, 4H) 4.77 (dd, $J=7.86, 1.91$ Hz, 2H) 5.42 (d, $J=7.78$ Hz, 2H) 5.94 (d, $J=7.78$ Hz, 2H) 6.61-6.71 (m, 3H) 7.07-7.13 (m, 6H) 7.20-7.25 (m, 5H) 7.30 (dd, $J=7.55, 2.67$ Hz, 9H) 8.87 (s, 2H)。

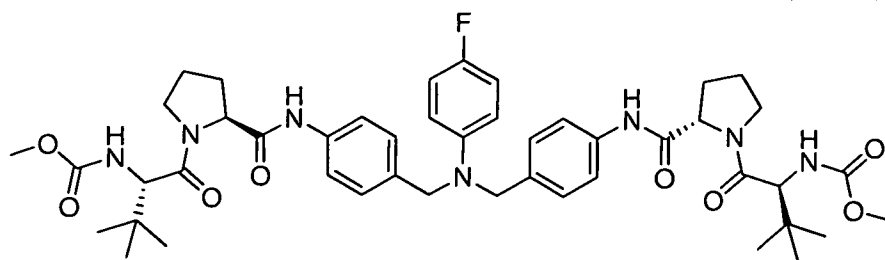


實例 12

(S)-1-((S)-2-(4-(((4-((S)-1-((R)-2-(二乙胺基)-2-苯乙醯基)四氫吡咯-2-羧醯胺基)苄基)(苯基)胺基)甲基)苯胺甲醯基)四氫吡咯-1-基)-3,3-二甲基-1-酮基丁-2-基胺基甲酸甲酯

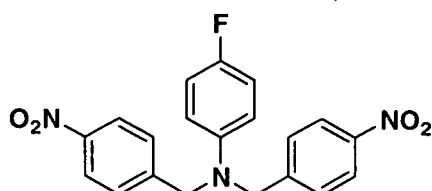
將得自實例 10A 之產物 (15 毫克，0.022 毫莫耳) 與 (R)-2-(二乙胺基)-2-苯基醋酸 (6.04 毫克，0.029 毫莫耳)、HATU (9.38 毫克，0.025 毫莫耳) 及 Hunig 氏鹼 (0.024 毫升，0.135 毫莫耳) 在 DMSO (1.0 毫升) 中合併，並將混合物於室溫下攪拌 45 分鐘。以水稀釋，且藉過濾收集固體。使產物在矽膠上藉層析純化，以 CH_2Cl_2 中之 0-5% MeOH 溶離，而得標題化合物 (11 毫克，57.2% 產率)。 ^1H NMR (500 MHz, 氯仿 -D) δ ppm 0.87 (t, $J=7.10$ Hz, 6H) 0.94 (s, 9H) 1.59-1.68 (m, 1H) 1.78-1.86 (m, 2H) 1.92-2.00 (m, 1H) 2.04-2.12 (m, 2H) 2.43-2.52 (m, 2H) 2.55-2.67 (m, 4H) 3.23-3.30 (m, 1H) 3.56-3.61 (m, 2H) 3.62 (s, 3H) 3.71-3.78 (m, 1H) 4.30 (d, $J=9.61$ Hz, 1H) 4.48 (s, 4H) 4.55 (s, 1H) 4.72-4.77 (m, 2H) 5.31 (d, $J=9.77$ Hz, 1H) 6.63 (t,

J=7.25 Hz, 1H) 6.67 (d, J=7.93 Hz, 2H) 7.06-7.12 (m, 6H) 7.24-7.32 (m, 3H) 7.33 (d, J=8.54 Hz, 2H) 7.35-7.42 (m, 4H) 9.22 (s, 1H) 9.64 (s, 1H) 。



實例 13

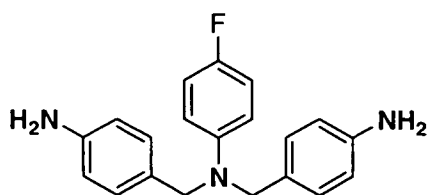
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



實例 13A

4-氟-N,N-雙(4-硝基苄基)苯胺

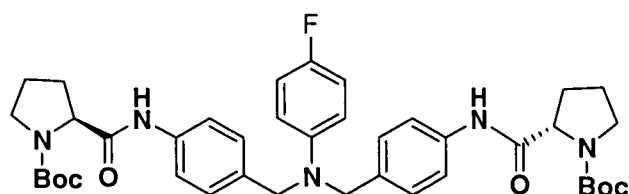
實例 13A 係藉由用以製備實例 1a 之方法，以 4-氟苯胺取代苯胺而製成(4.78 克，93% 產率)。



實例 13B

N,N-雙(4-胺基苄基)-4-氟苯胺

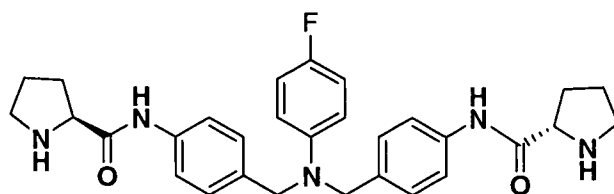
實例 13B 係藉由用以製備實例 1B 之方法 A，製自得自實例 13A 之產物(0.548 克，100% 產率)。



實例 13C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

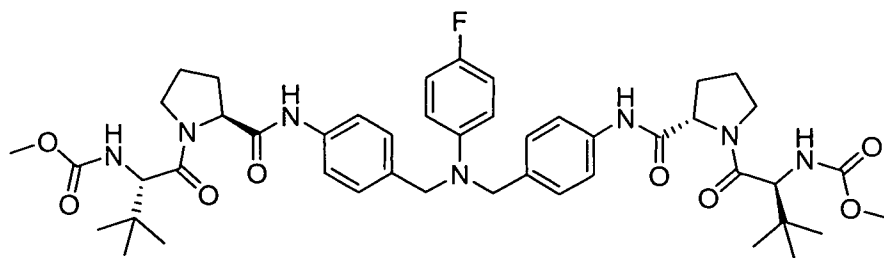
實例 13C 係藉由用以製備實例 1C 之方法，製自得自實例 13B 之產物 (0.650 克，53.3% 產率)。



實例 13D

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))二
(四氫吡咯)-2-羧醯胺

實例 13D 係藉由用以製備實例 1D 之方法，製自得自實例 13C 之產物 (0.650 克，53.3% 產率)。

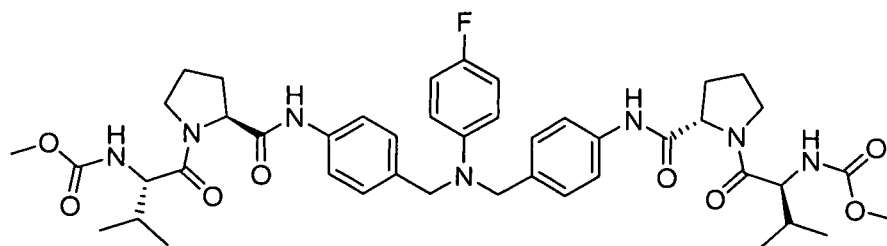


實例 13E

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

於得自實例 13D 之產物 (0.100 克, 0.194 毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸 (0.111 克, 0.388 毫莫耳) 及 HATU

(0.162 克，0.427 毫莫耳) 在 DMF (2.0 毫升) 中之混合物內，添加 Hunig 氏鹼 (0.134 毫升，0.766 毫莫耳)，並將反應物在室溫下攪拌 30 分鐘。使反應物於水與 EtOAc 之間作分液處理。將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及濃縮。使殘留物在矽膠上藉層析純化，以 CH_2Cl_2 中之 0-3% MeOH 溶離，提供標題化合物 (0.071 克，42.7% 產率)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.96 (s, 18H), 1.81-1.90 (m, 4H), 1.94-2.02 (m, 2H), 2.11-2.18 (m, 2H), 3.54 (s, 6H), 3.61-3.66 (m, 2H), 3.75-3.81 (m, 2H), 4.21 (d, $J=8.85$ Hz, 2H), 4.43 (dd, $J=8.24, 5.49$ Hz, 2H), 4.55 (s, 4H), 6.64 (dd, $J=9.31, 4.43$ Hz, 2H), 6.91 (dd, $J=9.00, 9.00$ Hz, 2H), 7.09 (br d, $J=8.85$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=8.55$ Hz, 4H), 7.51 (d, $J=8.54$ Hz, 4H), 9.99 (br s, 2H)。

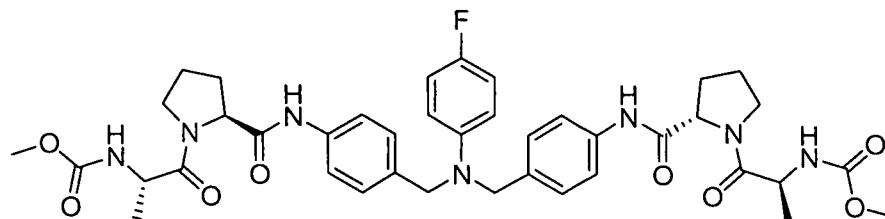


實例 14

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

藉由用以製備實例 13E 之方法，使得自實例 13D 之產物與 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸反應，而得標題化合物 (0.108 克，67.1% 產率)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.87 (d, $J=6.57$ Hz, 6H), 0.93 (d, $J=6.72$ Hz, 6H), 1.84-2.02 (m, 8H), 2.11-2.17 (m, 2H), 3.52 (s, 6H), 3.60-3.64 (m, 2H), 3.77-3.83 (m, 2H), 4.02 (dd, $J=8.39, 8.39$ Hz, 2H), 4.43 (dd, $J=8.24, 4.88$ Hz, 2H), 4.55 (s, 4H), 6.63 (dd, $J=9.31,$

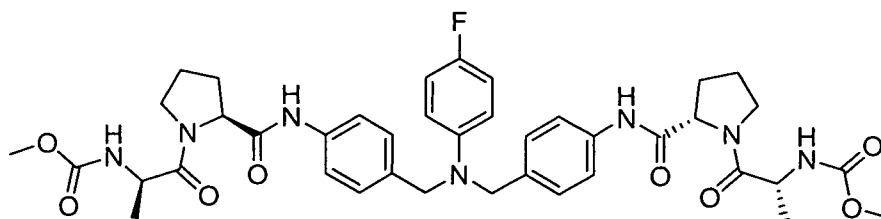
4.43 Hz, 2H), 6.91 (dd, J=9.0, 9.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.54 Hz, 4H), 7.32 (d, J=8.40, 2H), 7.51 (d, J=8.54 Hz, 4H), 9.98 (s, 2H)。



實例 15

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(1-酮基丙烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

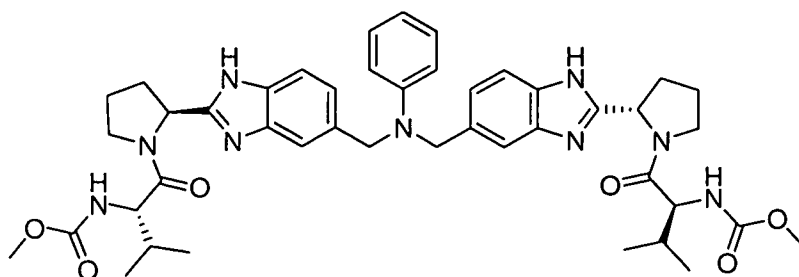
藉由用以製備實例 13E 之方法，使得自實例 13D 之產物與 (S)-2-(甲氧羰基胺基)丙酸反應，而得標題化合物 (0.083 克，55.3% 產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.18 (d, J=7.48, 6H), 1.83-1.94 (m, 4H), 1.97-2.02 (m, 2H), 2.09-2.15 (m, 2H), 3.51 (s, 6H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.64-3.69 (m, 2H), 4.28-4.34 (m, 2H), 4.40-4.42 (dd, J=8.39, 4.57 Hz, 2H), 4.55 (s, 4H), 6.63 (dd, J=9.46, 4.58 Hz, 2H), 6.91 (dd, J=9.00, 9.00 Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.55, 4H), 7.35 (d, J=7.47 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.55 Hz, 4H), 9.92 (s, 2H)。



實例 16

(2R,2'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(1-酮基丙烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

藉由用以製備實例 13E 之方法，使得自實例 13D 之產物與 (R)-2-(甲氧羰基氨基)丙酸反應，而得標題化合物 (0.152 克，72.9% 產率)。¹H NMR (500 MHz, 苯-D6) δ ppm 0.97 (d, J=6.56 Hz, 6H), 1.19-1.29 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 2H), 2.30-2.33 (m, 2H), 2.49-2.53 (m, 2H), 3.02-3.06 (m, 2H), 3.37 (s, 6H), 4.09 (s, 4H), 4.14-4.17 (m, 2H), 4.52 (br d, J=7.33 Hz, 2H), 5.51 (br s, 2H), 6.43 (dd, J=9.31, 4.43 Hz, 2H), 6.77 (dd, J=8.70, 8.70 Hz, 2H), 6.95-7.00 (m, 6H), 7.95 (d, J=8.09 Hz, 4H), 9.43 (br s, 2H)。

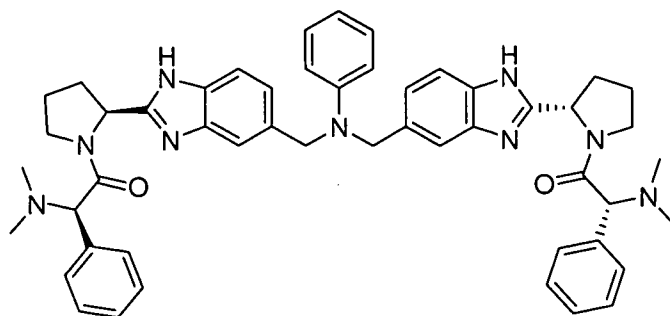


實例 17

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(1H-苯并[d]咪唑-5,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

將得自實例 7E 之產物 (17.4 毫克，0.035 毫莫耳)、HATU (33.6 毫克，0.088 毫莫耳) 及 (S)-2-(甲氧羰基氨基)-3-甲基丁酸 (15.50 毫克，0.088 毫莫耳) 在 DMSO (0.18 毫升) 中合併，並添加 Hunig 氏鹼 (37.1 微升，0.212 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌 1 小時，倒入水中，且以 EtOAc 萃取。使有機物質以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發。使產物藉層析 (C18) 純化，以水中之 10-100% 乙腈 (0.1% TFA) 溶離，而得標題化合物 (14.0 毫克，49.1% 產率)，為 TFA 鹽。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 14.50

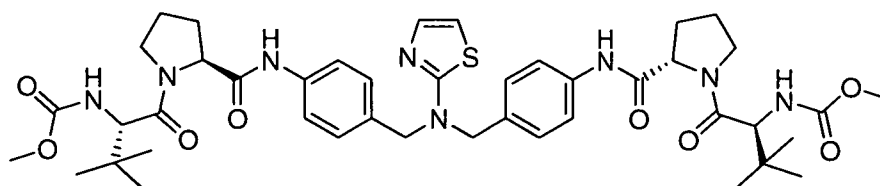
(br s, 2H) 7.70 (d, J=8.39 Hz, 2H) 7.54 (s, 2H) 7.39 (d, J=7.17 Hz, 2H) 7.33 (d, J=8.55 Hz, 2H) 7.07-7.12 (m, 2H) 6.73 (d, J=8.09 Hz, 2H) 6.61 (t, J=7.25 Hz, 1H) 5.20 (dd, J=8.01, 5.42 Hz, 2H) 4.84-4.96 (m, 4H) 4.11 (t, J=8.01 Hz, 2H) 3.81-3.90 (m, 4H) 3.54 (s, 6H) 2.15-2.22 (m, 2H) 2.02-2.15 (m, 4H) 1.92-2.01 (m, 2H) 0.74-0.89 (m, 14H)。



實例 18

(2R,2'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(1H-苯并[d]咪唑-5,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(2-(二甲胺基)-2-苯基乙酮)

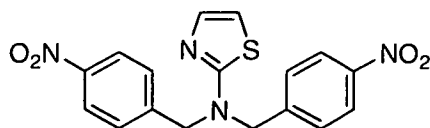
藉由用以製備實例 17 之方法，使得自實例 7E 之產物與 (R)-2-(二甲胺基)-2-苯基醋酸反應，而得標題化合物 (0.041 克，54.2% 產率)，為 TFA 鹽。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9.90-10.40 (m, 2H) 7.47-7.70 (m, 12H) 6.90-7.44 (m, 4H) 6.68-6.80 (m, 4H) 6.56-6.66 (m, 1H) 4.78-5.81 (m, 8H) 4.01 (s, 12H) 2.83-3.12 (m, 4H) 1.87-2.28 (m, 8H)。



實例 19

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4-二甲基

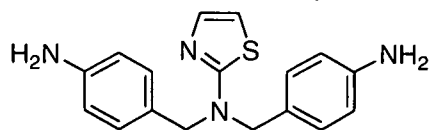
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(噻唑-2-基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯



實例 19A

N,N-雙(4-硝基苄基)噻唑-2-胺

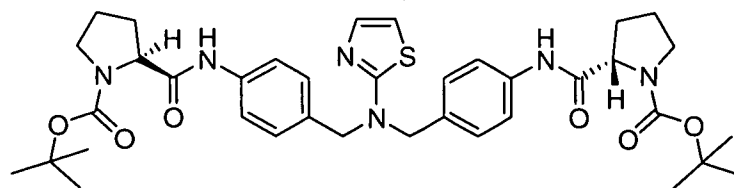
實例 19A 係藉由用以製備實例 1a 之方法，以 2-胺基噻唑取代苯胺而製成(0.915 克，42.9% 產率)。



實例 19B

N,N-雙(4-胺基苄基)噻唑-2-胺

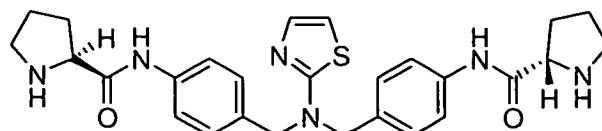
實例 19B 係藉由用以製備實例 1B 之方法 A，製自得自實例 19A 之產物(0.211 克，56.2% 產率)。



實例 19C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(噻唑-2-基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

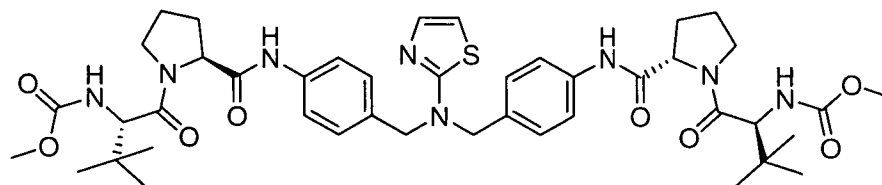
實例 19C 係藉由用以製備實例 1C 之方法，製自得自實例 19B 之產物(0.25 克，52.2% 產率)。



實例 19D

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(噻唑-2-基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))
二(四氫吡咯)-2-羧醯胺

實例 19D 係藉由用以製備實例 1D 之方法，製自得自實例 19C 之產物 (0.058 克，32.5% 產率)。

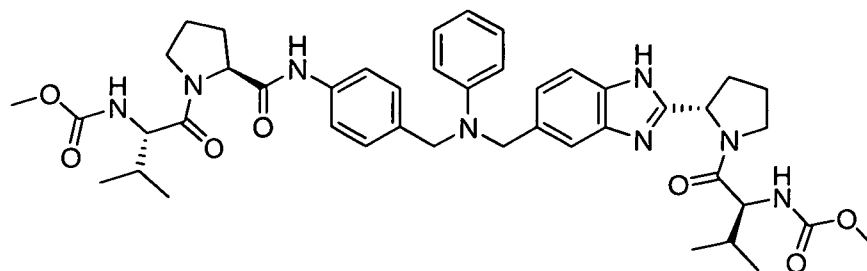


實例 19E

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4-二甲基(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(噻唑-2-基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

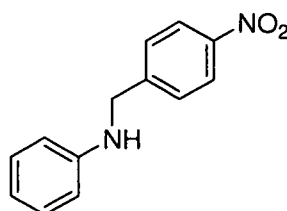
於得自實例 19D 之產物 (0.0581 克，0.115 毫莫耳)、(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸 (0.0529 克，0.280 毫莫耳) 及 HATU (0.100 克，0.264 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (2.5 毫升) 中之混合物內，添加 Hunig 氏鹼 (0.08 毫升，0.462 毫莫耳)，並將反應物在室溫下攪拌 2 小時。將反應物以水洗滌，且使有機相脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以 CH_2Cl_2 中之 0-5% MeOH 溶離，提供標題化合物 (0.047 克，48.3% 產率)。 ^1H NMR (500 MHz, 苯-D6) δ 1.00 (d, $J=8.2$, 18H), 1.75-1.10 (m, 6H), 2.13-1.98 (m, 2H), 3.25-3.14 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 4.20 (s, 1H), 4.31 (d, $J=13.8$, 1H), 4.49 (dd, $J=24.6$, 15.4, 4H), 4.65 (dd, $J=7.6$, 5.3, 1H), 4.78 (dd, $J=7.8$, 4.7, 1H), 5.28 (d, $J=4.4$,

1H), 5.52 (d, J=11.0, 1H), 5.56 (d, J=8.9, 1H), 5.79 (d, J=4.5, 1H), 6.84 (d, J=8.3, 2H), 7.66 (d, J=8.4, 2H), 7.81 (d, J=8.4, 2H), 9.77 (s, 1H), 9.88 (s, 1H)。



實例 20

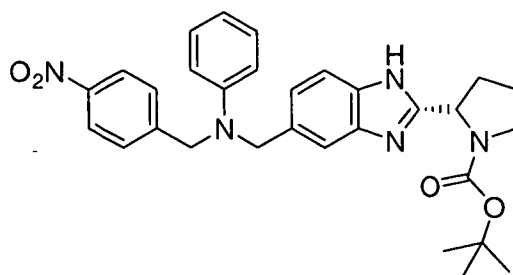
(S)-1-((S)-2-(5-(((4-((S)-1-((S)-2-(甲氧羰基氨基)-3-甲基丁醯基)四氫吡咯-2-羧醯胺基)苄基)(苯基)胺基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基)-3-甲基-1-酮基丁-2-基胺基甲酸甲酯



實例 20A

N-(4-硝基苄基)苯胺

將苯胺(6.16 克，66.2 毫莫耳)與 4-硝基苯甲醛(10.0 克，66.2 毫莫耳)在 MeOH(165 毫升)與甲苯(165 毫升)中合併，並加熱至 60°C，歷經 3 小時。使混合物冷卻至室溫，分次添加硼氫化鈉(5.01 克，132 毫莫耳)，然後於室溫下攪拌 1 小時。添加飽和 NaHCO₃，且攪拌 1 小時。添加水，並以 EtOAc 萃取。將合併之萃取物以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及蒸發成琥珀色油，使其在矽膠上藉層析純化，以 CH₂Cl₂ 溶離，而得標題化合物(9.0 克，59.6% 產率)。

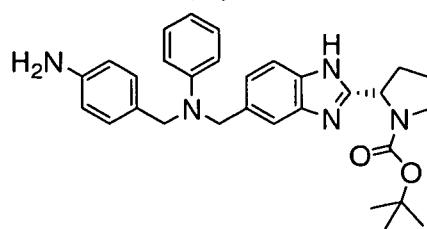


實例 20B

(S)-2-(5-(((4-硝基苄基)(苯基)胺基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)

四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

於室溫下，將得自實例 20A 之產物 (0.530 克，2.32 毫莫耳) 與 K_2CO_3 (0.802 克，5.81 毫莫耳) 在無水 DMF (20 毫升) 中合併，並使氮起泡經過此溶液 10 分鐘。在 20 分鐘間隔中，以三等份添加得自實例 7C 之產物 (1.0 克，2.63 毫莫耳)，且將反應物攪拌總計 2.5 小時。將混合物倒入水中，於 EtOAc 中萃取，以鹽水洗滌。使有機物質脫水乾燥 ($MgSO_4$)，過濾，及蒸發。使產物於矽膠上藉層析純化，以 CH_2Cl_2 中之 0-4% MeOH 溶離，且使第二個管柱以 CH_2Cl_2 中之 0-5% EtOAc 溶離，而得標題化合物 (0.350 克，28.6% 產率)。

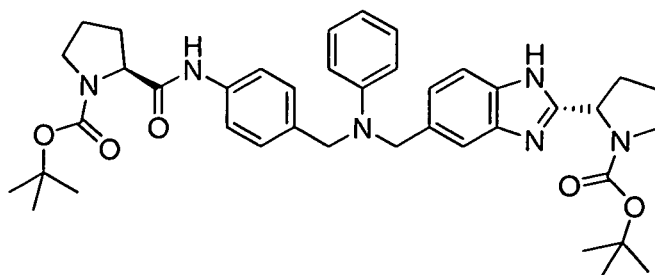


實例 20C

(S)-2-(5-(((4-胺基苄基)(苯基)胺基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)

四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

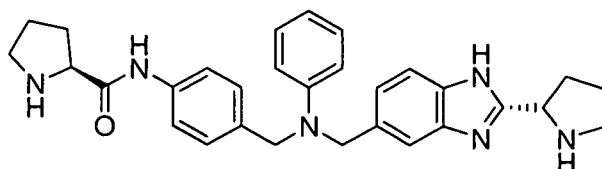
實例 20C 係藉由用以製備實例 1B 之方法 A，製自得自實例 20B 之產物。



實例 20D

(S)-2-(4-((((2-((S)-1-(第三-丁氧羰基)四氢吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)(苯基)胺基)甲基)苯胺甲酯基)四氢吡咯-1-羧酸第三-丁酯

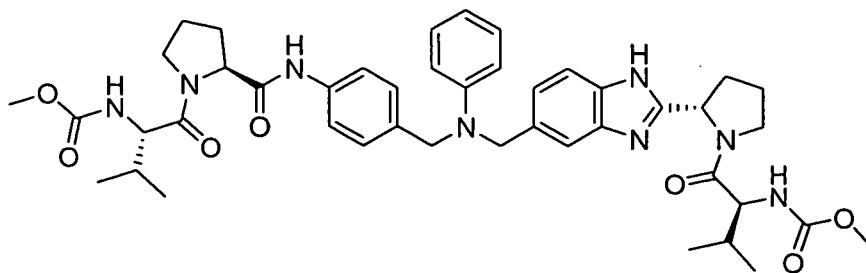
實例 20D 係藉由用以製備實例 1C 之方法，製自得自實例 20C 之產物 (0.15 克，38.1% 產率)。



實例 20E

(S)-N-(4-((苯基((2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲
基)胺基)甲基)苯基)四氫吡咯-2-羧醯胺

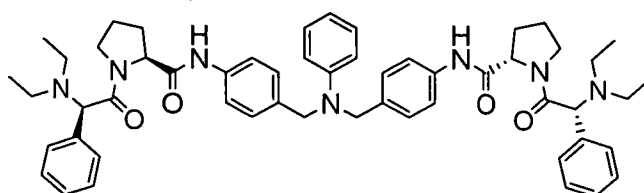
實例 20E 係藉由用以製備實例 1D 之方法，製自得自實例 20D 之產物 (0.082 克，77% 產率)。



實例 20F

(S)-1-((S)-2-(5-(((4-((S)-1-((S)-2-(甲氧羰基氨基)-3-甲基丁酰基)四
氢吡咯-2-羧酰氨基)苄基)(苯基)氨基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-
基)四氢吡咯-1-基)-3-甲基-1-酮基丁-2-基氨基甲酸甲酯

實例 20F 係藉由用以製備實例 10B 之方法，製自得自實例 20E 之產物與 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸。使標題化合物於矽膠上藉層析純化，以 CH_2Cl_2 中之 0-5% MeOH，接著以 CH_2Cl_2 中之 10-60% EtOAc (含有 0.5% NH_4OH) 溶離 (0.044 克，32.8% 產率)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.76 (d, $J=6.71$ Hz, 3H) 0.78 (dd, $J=6.71, 2.75$ Hz, 3H) 0.83 (d, $J=7.32$ Hz, 3H) 0.88 (d, $J=6.71$ Hz, 3H) 1.23-1.53 (m, 1H) 1.78-1.91 (m, 4H) 1.91-1.99 (m, 2H) 2.05-2.17 (m, 4H) 3.48 (d, $J=5.19$ Hz, 6H) 3.54-3.60 (m, 1H) 3.72-3.79 (m, 2H) 3.92-4.04 (m, 2H) 4.38 (dd, $J=8.09, 4.88$ Hz, 1H) 4.56 (s, 2H) 4.68 (d, $J=10.99$ Hz, 2H) 5.05-5.12 (m, 1H) 6.51 (td, $J=7.21, 4.04$ Hz, 1H) 6.64 (d, $J=8.24$ Hz, 2H) 6.96-7.05 (m, 3H) 7.14 (dd, $J=8.62, 2.21$ Hz, 2H) 7.20 (s, 1H) 7.22-7.30 (m, 2H) 7.35 (dd, $J=35.78, 8.32$ Hz, 1H) 7.46 (dd, $J=8.62, 1.75$ Hz, 2H) 9.94 (s, 1H) 11.98 (d, $J=26.25$ Hz, 1H)。

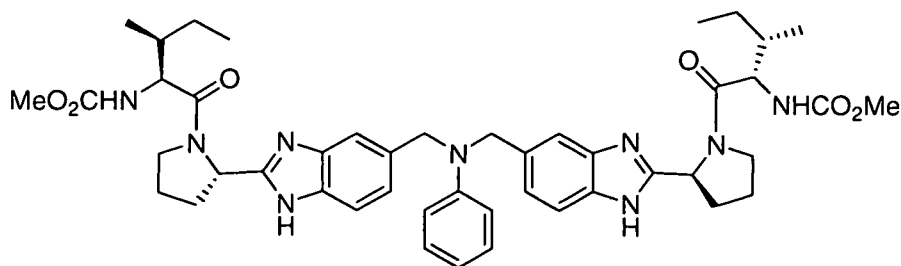


實例 21

(R,2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))雙
(1-((R)-2-(二乙胺基)-2-苯乙醯基)四氫吡咯-2-羧醯胺)

實例 21 係藉由用以製備實例 10B 之方法，製自得自實例 1D 之產物與 (R)-2-(二乙胺基)-2-苯基醋酸。使標題化合物於矽膠上藉層析純化，以 CH_2Cl_2 中之 0-5% MeOH 溶離 (9.0 毫克，14.6% 產率)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.96 (t, $J=7.10$ Hz, 12H) 1.81-1.96 (m, 4H) 2.00-2.07 (m, 2H) 2.08-2.17 (m, 2H) 2.49-2.56 (m,

4H) 2.63-2.72 (m, 4H) 3.42-3.47 (m, 2H) 3.82-3.89 (m, 2H) 4.45 (dd, $J=8.16$, 4.50 Hz, 2H) 4.67 (s, 4H) 4.74 (s, 2H) 6.64 (t, $J=7.25$ Hz, 1H) 6.74 (d, $J=7.93$ Hz, 2H) 7.12-7.18 (m, 2H) 7.26 (d, $J=8.54$ Hz, 4H) 7.34 (t, $J=7.17$ Hz, 2H) 7.40 (t, $J=7.40$ Hz, 4H) 7.47 (d, $J=7.17$ Hz, 4H) 7.59 (d, $J=8.54$ Hz, 4H) 10.03 (s, 2H)。

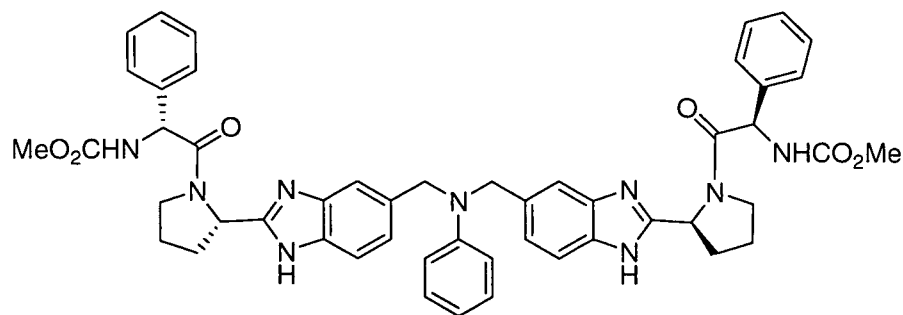


實例 22

(2S,2'S,3S,3'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(1H-苯并[d]咪唑-5,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3-甲基-1-酮基戊烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

於得自實例 7E 之產物 (12 毫克, 0.024 毫莫耳)、(2S,3S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基戊酸 (9.70 毫克, 0.051 毫莫耳) 及 HATU (19.49 毫克, 0.051 毫莫耳) 在無水 DMSO (0.2 毫升) 中之溶液內, 添加 Hunig 氏鹼 (0.013 毫升, 0.073 毫莫耳), 並將所形成之混合物在室溫下攪拌 90 分鐘。使混合物於水 (2 毫升) 與 EtOAc (3 x 2 毫升) 之間作分液處理, 且使合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥。將混合物過濾, 及在真空中濃縮, 及使粗產物於矽膠 (C18) 上藉層析純化, 以 10-100% ACN 在水 (0.1% TFA) 中之梯度液溶離。匯集含有純產物之溶離份, 並在真空中濃縮, 而得標題化合物, 為固體 (9 毫克, 31.4%), 為 TFA 鹽。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 14.70 (br s, 2H) 7.73 (d,

J=8.39 Hz, 2H) 7.56 (s, 2H) 7.43 (d, J=8.39 Hz, 2H) 7.38 (d, J=8.70 Hz, 2H) 7.07-7.12 (m, 2H) 6.73 (d, J=8.09 Hz, 2H) 6.61 (t, J=7.25 Hz, 1H) 5.21 (dd, J=8.16, 5.57 Hz, 2H) 4.91 (s, 4H) 4.11-4.18 (m, 2H) 3.82-3.94 (m, 4H) 3.54 (s, 6H) 2.01-2.26 (m, 8H) 1.64-1.77 (m, 2H) 1.27-1.37 (m, 2H) 0.96-1.10 (m, 2H) 0.71-0.90 (m, 12H)。

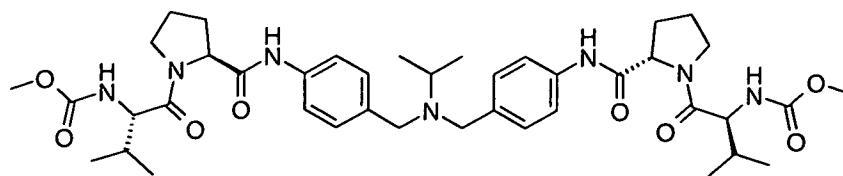


實例 23

(1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(1H-苯并[d]咪唑-5,2-二基))雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(2-酮基-1-苯基乙烷-2,1-二基)二胺基甲酸二甲酯

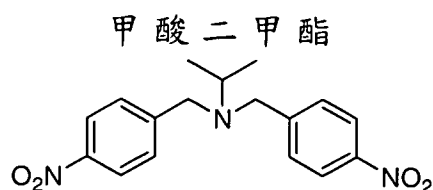
於得自實例 7E 之產物 (12 毫克，0.024 毫莫耳)、(R)-2-(甲氧羰基胺基)-2-苯基醋酸 (10.72 毫克，0.051 毫莫耳) 及 HATU (19.49 毫克，0.051 毫莫耳) 在無水 DMSO (0.2 毫升) 中之混合物內，添加 Hunig 氏鹼 (0.013 毫升，0.073 毫莫耳)，並將所形成之混合物在室溫下攪拌 90 分鐘。於水 (2 毫升) 與 EtOAc (2 x 2 毫升) 之間作分液處理，且使合併之有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥。過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠 (C18) 上藉層析純化，以 10-100% 乙腈在水 (0.1% TFA) 中之梯度液溶離。匯集純溶離份，並在真空中濃縮，而得標題化合物，為固體 (13 毫克，43.8%)，為 TFA 鹽。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 14.50 (br s, 2H) 6.87-7.88 (m, 18H) 6.56-6.79 (m, 3H) 5.36-5.58 (m, 2H) 5.22-5.35

(m, 2H) 4.94 (s, 4H) 3.69-3.99 (m, 4H) 3.46-3.56 (m, 6H) 3.13-3.26 (m, 2H) 1.86-2.34 (m, 8H)。



實例 24

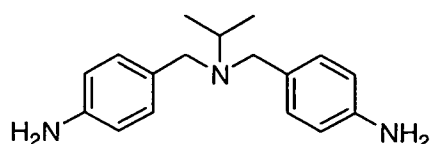
([(1-甲基乙基)亞胺基]雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲鹽基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基



實例 24A

N,N-雙(4-硝基苄基)丙-2-胺

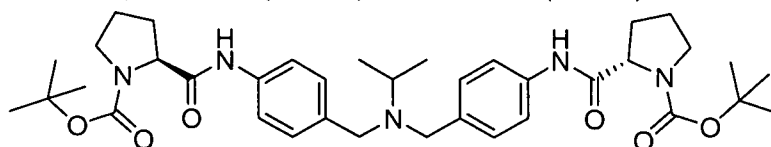
將雙(4-硝基苄基)胺(50毫克，0.174毫莫耳)與丙酮(51.1微升，0.696毫莫耳)在甲醇(752微升)/醋酸(39.6微升)/CH₂Cl₂(79微升)中之混合物於室溫下攪拌1小時。使反應物冷卻至0℃，並添加氰基硼氫化鈉(32.8毫克，0.522毫莫耳)。將混合物在0℃下攪拌1小時，且使其溫熱至室溫，及攪拌過夜。使反應物濃縮，並使殘留物於EtOAc與飽和NaHCO₃水溶液之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，及在真空中濃縮。藉急驟式層析純化(矽膠，50% EtOAc/己烷)，而得標題產物(42.8毫克，75%)。MS (ESI) m/z 329.9 (M+H)⁺。



實例 24B

4-(((4-胺基苄基)(異丙基)胺基)甲基)苯胺

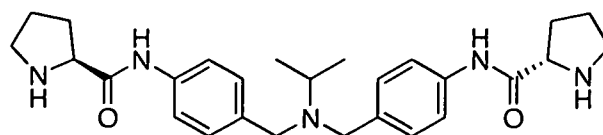
於得自實例 24A 之產物 (42.8 毫克, 0.130 毫莫耳) 在乙醇 (1.3 毫升) 中之溶液內, 在 N_2 大氣下添加三氯化鉍 (0.026 毫升, 0.39 毫莫耳)。使混合物於冷水浴中冷卻, 並慢慢分次添加硼氫化鈉 (79 毫克, 2.079 毫莫耳), 歷經數分鐘。在添加完成時, 將所形成之混合物於室溫下攪拌 1 小時, 然後經過矽藻土過濾, 且以甲醇沖洗。使濾液濃縮至 $\sim 1/2$ 體積, 以 1:3 異丙醇: CH_2Cl_2 稀釋, 並以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌。使有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4), 過濾, 及在真空中濃縮, 而得標題化合物 (31.9 毫克)。MS (APCI) m/z 270.5 ($M+H$)⁺。



實例 24C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(異丙基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

於得自實例 24B 之產物 (31.9 毫克, 0.118 毫莫耳) 在無水 DMSO (592 微升) 中之溶液內, 添加 N-(第三-丁氧羰基)-L-脯氨酸 (51 毫克, 0.237 毫莫耳)、HATU (95 毫克, 0.249 毫莫耳) 及 Hünig 氏鹼 (83 微升, 0.474 毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌 2 小時, 然後於水與醋酸乙酯之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌, 脫水乾燥 (Na_2SO_4), 過濾, 及在真空中濃縮。藉急驟式層析純化 (矽膠, 50% EtOAc/己烷), 而得標題化合物 (24.3 毫克, 31%)。MS (ESI) m/z 664.4 ($M+H$)⁺。



實例 24D

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(異丙基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))二
(四氫吡咯)-2-羧醯胺

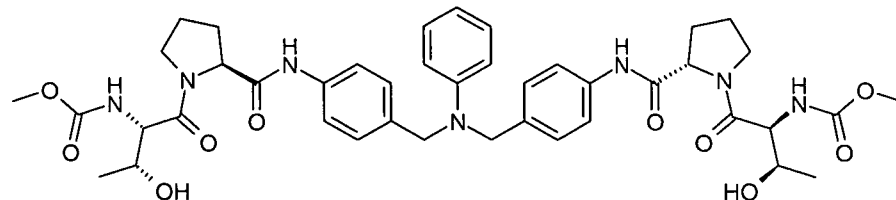
於得自實例 24C 之產物 (24.3 毫克，0.037 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (0.2 毫升) 中之溶液內添加三氟醋酸 (0.100 毫升)。將所形成之混合物在室溫下攪拌 1 小時，並於真空中濃縮。使殘留物溶於異丙醇： CH_2Cl_2 之 1:3 混合物中，且以飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮，而得標題化合物 (10.4 毫克，61%)。MS (ESI) m/z 464.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

實例 24E

([(1-甲基乙基)亞胺基]雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基 (2S)
四氫吡咯-2,1-二基 [(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基
甲酸二甲酯

於得自實例 24D 之產物 (10.4 毫克，0.022 毫莫耳) 在無水 DMSO (0.15 毫升) 中之溶液內，添加 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸 (10.61 毫克，0.056 毫莫耳)、HATU (21.3 毫克，0.056 毫莫耳) 及 Hünig 氏鹼 (23.5 微升，0.135 毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌 1 小時，然後於水與醋酸乙酯之間作分液處理。將有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮。藉 C18-逆相 HPLC 純化 (10-90% $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$ TFA 在水中)，而得標題化合物，為 TFA 鹽 (7.5 毫克)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.87 (t, $J=7.5$ Hz, 7H), 0.93 (d, $J=6.7$ Hz, 5H),

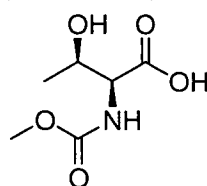
1.34 (d, J=6.6 Hz, 6H), 1.84-1.94 (m, 6H), 1.95-2.04 (m, 3H), 2.17 (td, J=7.2, 4.8 Hz, 2H), 2.37-2.42 (m, 3H), 3.60-3.69 (m, 6H), 3.82 (d, J=9.5 Hz, 2H), 4.03 (t, J=8.5 Hz, 3H), 4.34 (d, J=13.4 Hz, 2H), 4.42-4.46 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.40 (t, J=9.2 Hz, 4H), 7.64 (dd, J=8.7, 2.0 Hz, 4H), 9.10 (s, 1H), 10.21 (s, 2H) ; MS (ESI) m/z 778.4 (M+H)⁺ 。



實例 25

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S,3R)-3-羥基-1-酮基丁烷-1,2-二基]}]雙胺基

甲酸二甲酯



實例 25A

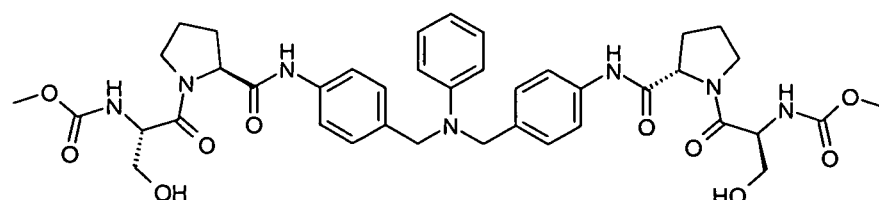
(2S,3R)-3-羥基-2-(甲氧羰基胺基)丁酸

使 L-蘇胺酸 (0.50 克，4.2 毫莫耳) 與碳酸氫鈉 (1.13 克，13.4 毫莫耳) 溶於水 (20 毫升) 中，然後在冰浴中冷卻。使氯甲酸甲酯 (0.36 毫升，4.62 毫莫耳) 溶於乙醚 (2 毫升) 中，並逐滴添加，及激烈攪拌。將溶液在環境溫度下攪拌 5 小時，接著使用濃鹽酸調整至 pH 3，且於醋酸乙酯中萃取。使有機溶液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得 0.12 克標題化合物，為蠟狀固體。

實例 25B

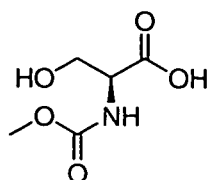
[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲鹽基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S,3R)-3-羥基-1-酮基丁烷-1,2-二基]}]雙胺基
甲酸二甲酯

於環境溫度下，將得自實例 25A 之產物 (0.027 克，0.16 毫莫耳) 與得自實例 1D 之產物 (0.035 克，0.07 毫莫耳) 在二甲亞碸 (1.5 毫升) 中合併，並以二異丙基乙胺 (0.061 毫升，0.35 毫莫耳)，接著以 HATU (0.056 克，0.15 毫莫耳) 處理，且攪拌 45 分鐘。將溶液以水稀釋，並濾出固體產物，然後藉 combi-急驟式 4 克矽膠管柱純化，以二氯甲烷中之 0-10% 甲醇溶離，而得 0.025 克標題化合物，為黃色固體。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.12 (d, J=6.41 Hz, 6H) 1.82-1.91 (m, 4H) 1.92-2.01 (m, 2H) 2.09-2.17 (m, 2H) 3.52 (s, 6H) 3.65-3.74 (m, 2H) 3.76-3.84 (m, 4H) 4.20 (t, J=7.40 Hz, 2H) 4.42 (dd, J=8.39, 4.88 Hz, 2H) 4.57 (s, 4H) 4.81 (d, J=5.80 Hz, 2H) 6.55 (t, J=7.25 Hz, 1H) 6.64 (d, J=7.93 Hz, 2H) 7.02-7.11 (m, 4H) 7.16 (d, J=8.54 Hz, 4H) 7.49 (d, J=8.70 Hz, 4H) 9.83 (s, 2H)；MS (TFA, ELSD+) m/z 816 (M+H)⁺。



實例 26

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲鹽基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-羥基-1-酮基丙烷-1,2-二基]}]雙胺基甲酸二甲酯



實例 26A

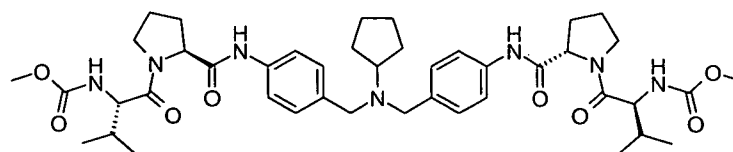
(S)-3-羥基-2-(甲氧羰基氨基)丙酸

L-絲胺酸 (1.0 克, 9.52 毫莫耳) 係按實例 25A 進行, 而得 0.125 克 (8%) 標題化合物, 為蠟狀固體。

實例 26B

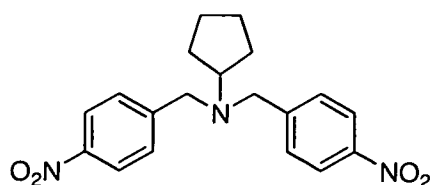
[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲鹽基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-羥基-1-酮基丙烷-1,2-二基]}]雙胺基甲酸二甲酯

得自實例 26A 之產物 (0.025 毫克, 0.16 毫莫耳) 與得自實例 1D 之產物 (0.035 克, 0.07 毫莫耳) 係按實例 25B 進行, 而得 0.012 克 (22%) 標題化合物, 為黃色固體。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.87-1.97 (m, 6H) 2.09-2.17 (m, 2H) 3.19-3.25 (m, $J=10.99$ Hz, 2H) 3.52 (s, 6H) 3.55-3.63 (m, 2H) 3.66-3.76 (m, 2H) 4.08 (q, $J=5.29$ Hz, 2H) 4.37-4.47 (m, 4H) 4.57 (s, 4H) 5.10 (s, 2H) 6.55 (t, $J=7.32$ Hz, 1H) 6.63 (d, $J=8.09$ Hz, 2H) 7.02-7.08 (m, 2H) 7.15 (d, $J=8.54$ Hz, 4H) 7.31 (d, $J=7.78$ Hz, 2H) 7.48 (d, $J=8.54$ Hz, 4H) 9.67 (s, 2H); MS (TFA, ELSD+) m/z 788 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



實例 27

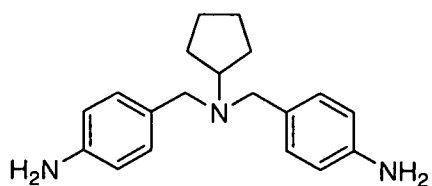
[(環戊基亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲鹽基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]}]雙胺基
甲酸二甲酯



實例 27A

N,N-雙(4-硝基苄基)環戊胺

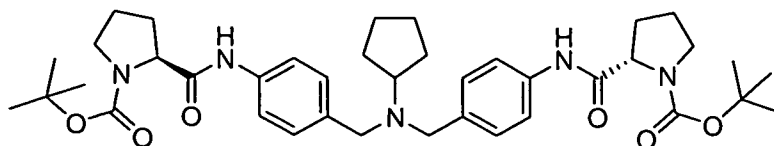
於環戊胺(0.148 毫升，1.5 毫莫耳)在 N,N-二甲基甲醯胺(2 毫升)中之溶液內，添加碳酸鉀(622 毫克，4.50 毫莫耳)，接著為 1-(溴基甲基)-4-硝基苯(648 毫克，3.00 毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌 16 小時，添加更多 1-(溴基甲基)-4-硝基苯(324 毫克，1.5 毫莫耳)，並再持續攪拌 2 小時。將混合物以水稀釋，以 CH₂Cl₂ 萃取，且使有機層脫水乾燥(Na₂SO₄)，過濾，及濃縮。使粗產物藉由自甲醇之沉澱作用純化，而得標題化合物(554 毫克，定量)。MS (ESI) m/z 356.0 (M+H)⁺。



實例 27B

4-(((4-胺基苄基)(環戊基)胺基)甲基)苯胺

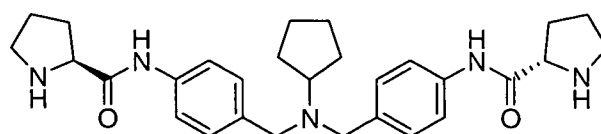
使實例 27A 之產物(231 毫克，0.65 毫莫耳)接受實例 24B 中所述之方法，而得標題化合物(360 毫克)。MS (APCI) m/z 295.9 (M+H)⁺。



實例 27C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(環戊基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

使實例 27B 之產物 (360.3 毫克, 1.220 毫莫耳) 接受實例 24C 中所述之程序, 而得標題化合物 (427 毫克, 50%)。MS (ESI) m/z 690.5 (M+H)⁺。



實例 27D

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(環戊基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))二(四氫吡咯)-2-羧醯胺

使實例 27C 之產物 (427.4 毫克, 0.620 毫莫耳) 接受實例 24D 中所述之程序, 而得標題化合物 (255 毫克, 84%)。MS (ESI) m/z 490.2 (M+H)⁺。

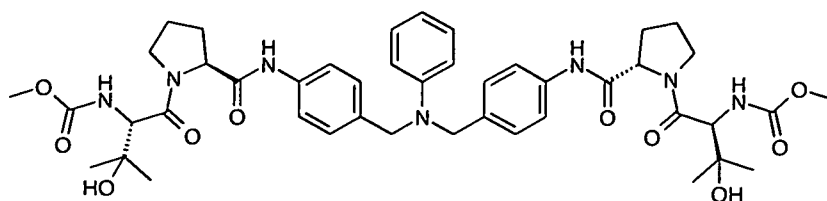
實例 27E

[(環戊基亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]}]雙胺基

甲酸二甲酯

使實例 27D 之產物 (50 毫克, 0.102 毫莫耳) 接受實例 24E 中所述之程序, 而得標題化合物, 為 TFA 鹽 (11 毫克)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm -0.00 (s, 1H), 0.85-0.91 (m, 8H), 0.94 (t, J=6.0 Hz, 6H), 1.21-1.30 (m, 1H), 1.48-1.57 (m, 3H), 1.71 (s, 2H), 1.85-1.94 (m, 8H), 1.97-2.02 (m, 4H), 2.13-2.22 (m, 2H), 3.77-3.87 (m, 3H), 4.03 (t, J=8.5 Hz, 2H), 4.14 (dd, J=13.4, 5.3 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.44 (dd, J=7.8, 5.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.40 (t, J=8.9 Hz, 4H), 7.62-7.67 (m,

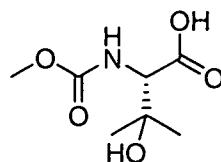
4H), 9.52 (s, 1H), 10.22 (s, 2H); MS (ESI) m/z 804.4 (M+H)⁺。



實例 28

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-羥基-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]}]雙胺基

甲酸二甲酯



實例 28A

(S)-3-羥基-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸

(S)-2-胺基-3-羥基-3-甲基丁酸(0.52克, 3.9毫莫耳)係按實例 25A 進行, 而得 0.55 克(74%)標題化合物, 為蠟狀固體。

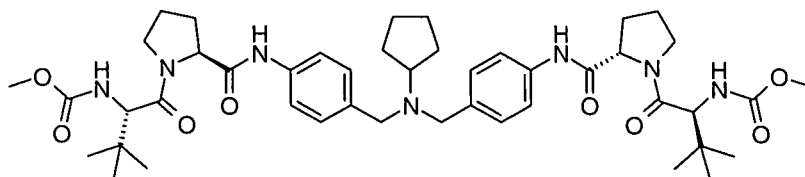
實例 28B

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-羥基-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]}]雙胺基甲

酸二甲酯

得自實例 28A 之產物(0.029 毫克, 0.16 毫莫耳)與得自實例 1D 之產物(0.035 克, 0.07 毫莫耳)係按實例 25B 進行, 而得 0.016 克(27%)標題化合物, 為黃色固體。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.14 (s, 6H) 1.21 (s, 6H) 1.84-1.97 (m, 6H) 2.11-2.20 (m, 2H) 3.54 (s, 6H) 3.64-3.73 (m, 2H) 3.84-3.93 (m, 2H) 4.37 (d, J=8.70 Hz, 2H) 4.46 (dd, J=8.62, 3.74 Hz, 2H) 4.58 (s, 4H) 5.09 (s, 2H) 6.55 (t, J=7.25 Hz, 1H) 6.63 (d,

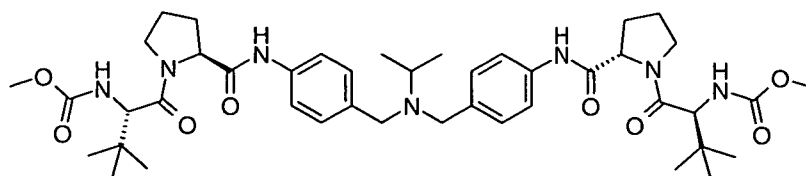
J=7.93 Hz, 2H) 7.05 (dd, J=8.77, 7.25 Hz, 2H) 7.14 (d, J=9.61 Hz, 2H) 7.16 (d, J=8.70 Hz, 4H) 7.51 (d, J=8.70 Hz, 4H) 9.65 (s, 2H) ; MS (TFA, ELSD+) m/z 844 (M+H)⁺ 。



實例 29

[(環戊基亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]}]雙胺基甲酸二甲酯

使實例 27D 之產物 (50 毫克, 0.102 毫莫耳) 接受實例 24E 中所述之程序, 以 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸取代 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸, 而得標題化合物, 為 TFA 鹽 (9 毫克)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.81-0.89 (m, 2H), 0.94-0.98 (m, 21H), 1.49-1.57 (m, 2H), 1.72 (d, J=3.2 Hz, 2H), 1.84-1.93 (m, 5H), 1.95-2.02 (m, 4H), 2.14-2.21 (m, 2H), 3.80 (d, J=8.9 Hz, 5H), 4.15 (s, 3H), 4.22 (d, J=8.7 Hz, 3H), 4.28 (s, 1H), 4.42-4.47 (m, 2H), 7.09 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.40 (dd, J=12.6, 8.6 Hz, 4H), 7.65 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 4H), 9.50 (s, 1H), 10.22 (s, 2H) ; MS (ESI) m/z 832.4 (M+H)⁺ 。

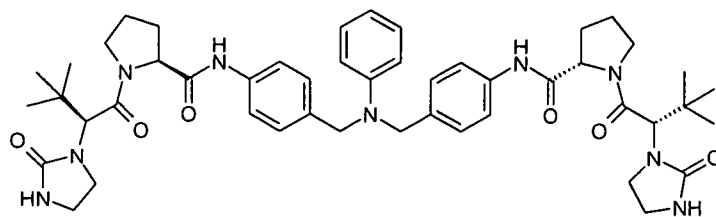


實例 30

[(1-甲基乙基)亞胺基]雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]}]雙胺基

基甲酸二甲酯

使實例 24D 之產物 (60.0 毫克, 0.129 毫莫耳) 接受實例 24E 中所述之程序, 以 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸取代 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸, 而得標題化合物, 為 TFA 鹽 (25 毫克)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.80-0.89 (m, 2H), 0.91 (s, 1H), 0.93-1.00 (m, 20H), 1.22-1.30 (m, 2H), 1.34 (d, J=6.6 Hz, 6H), 1.83-1.92 (m, 4H), 1.95-2.03 (m, 2H), 2.13-2.22 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 4.06 (dd, J=13.4, 5.6 Hz, 4H), 4.21 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.34 (t, J=12.5 Hz, 2H), 4.44 (d, J=6.6 Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.41 (dd, J=13.1, 8.7 Hz, 4H), 7.64 (dd, J=8.7, 2.9 Hz, 4H), 9.13 (s, 1H), 10.22 (s, 2H); MS (ESI) m/z 806.5 (M+H)⁺。

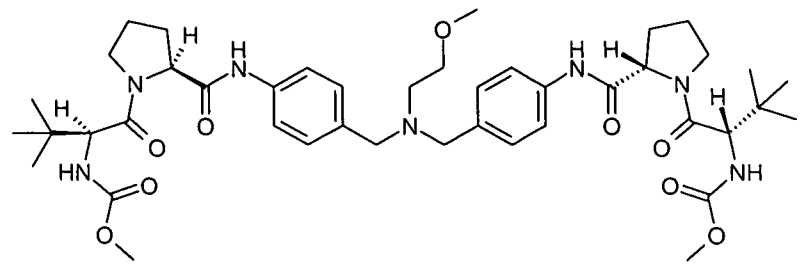


實例 31

(2S,2'S)-N,N'-[(苯亞胺基)雙(甲烷二基苯-4,1-二基)]雙{1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(2-酮基咪唑啉啞-1-基)丁醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}

實例 1D 之產物 (32 毫克, 0.064 毫莫耳) 與 (S)-3,3-二甲基-2-(2-酮基咪唑啉啞-1-基)丁酸 (39.6 毫克, 0.193 毫莫耳) 係使用實例 43 中所述之方法進行, 而得 22 毫克 (40%) 標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 10.01 (s, 2H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 4H), 7.24 (d, J=8.5 Hz, 4H), 7.13 (m, 2H), 6.73 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.63 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.65 (s, 4H), 4.53 (s, 2H), 4.46 (dd, J=8.4, 5.0 Hz, 2H), 3.67 (m, 6H), 3.55 (m, 2H), 3.24 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.91

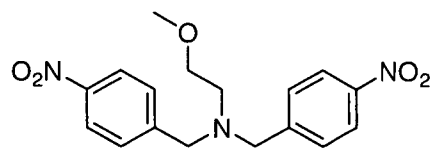
(m, 4H), 1.06 (s, 18H)。



實例 32

([(2-甲氧基乙基)亞胺基]雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲酯基
(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})

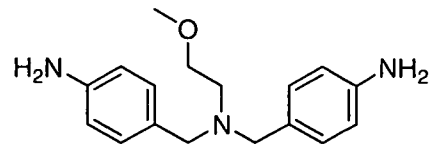
雙胺基甲酸二甲酯



實例 32A

2-甲氧基-N,N-雙(4-硝基苄基)乙胺

於 2-甲氧基乙胺 (0.343 毫升，3.99 毫莫耳) 在 DMF (20.0 毫升) 中之溶液內，在室溫下，添加碳酸鉀 (0.964 毫升，15.98 毫莫耳)，接著為溴化 4-硝基苄 (1.812 克，8.39 毫莫耳)。將反應物攪拌 2 小時，然後，以水使反應淬滅，以 EtOAc 萃取，並濃縮。使殘留物藉層析純化 (20% 至 40% EtOAc-己烷)，提供標題化合物。MS (DCI) m/z 346 (M+H)⁺。

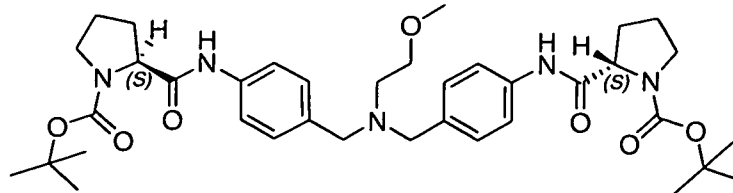


實例 32B

4-(((4-胺基苄基)(2-甲氧基乙基)胺基)甲基)苯胺

得自實例 32A 之產物係使用實例 1B (方法 A) 中所述之方

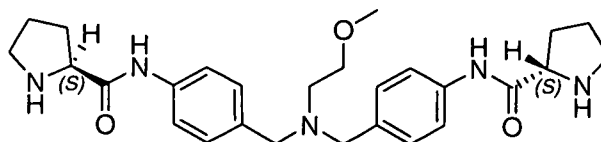
法進行，而得標題化合物。MS (ESI) m/z 286 (M+H)⁺。



實例 32C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(2-甲氧基乙基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

得自實例 32B 之產物係使用實例 1C 中所述之方法進行，以二氯甲烷置換 DMSO，而得標題化合物。MS (ESI) m/z 680 (M+H)⁺, 678 (M-H)⁺。



實例 32D

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(2-甲氧基乙基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))二(四氫吡咯)-2-羧醯胺

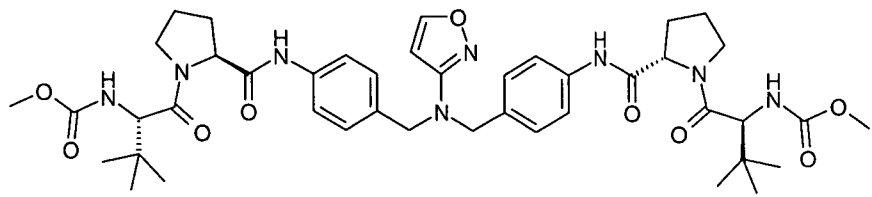
得自實例 32C 之產物係使用實例 1D 中所述之方法進行，而得標題化合物。MS (ESI) m/z 480 (M+H)⁺, 478 (M-H)⁺。

實例 32E

([(2-甲氧基乙基)亞胺基]雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

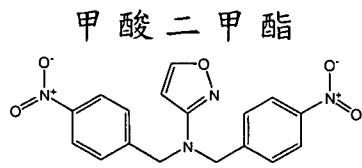
得自實例 32D 之產物係使用實例 6 中所述之方法進行，以二氯甲烷置換 DMSO，並使用急驟式層析純化(矽膠，MeOH/二氯甲烷)，而得標題化合物(7.5 毫克，3%)。¹H NMR (500 MHz,

苯 -D6) δ 1.02 (s, 18H), 1.39-1.16 (m, 5H), 1.56-1.40 (m, 2H), 1.78-1.60 (m, 2H), 2.19-2.02 (m, 2H), 2.59 (t, J=5.9, 2H), 3.03 (s, 4H), 3.26-3.19 (m, 2H), 3.29 (t, J=5.9, 2H), 3.41-3.35 (m, 6H), 3.44 (s, 6H), 4.53 (d, J=9.7, 2H), 4.82-4.63 (m, 2H), 5.69 (d, J=8.6, 2H), 7.80 (d, J=7.8, 4H), 9.81 (s, 2H) ; MS (ESI) m/z 822 (M+H)⁺, 820 (M-H)⁺ 。



實例 33

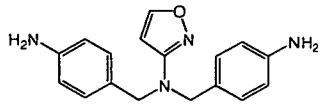
[(異 𪗇唑 -3-基 亞 胺 基)雙 {甲 烷 二 基 苯 -4,1-二 基 胺 甲 醯 基 (2S)四 氫 吡 咯 -2,1-二 基 [(2S)-3,3-二 甲 基 -1-酮 基 丁 烷 -1,2-二 基]}]雙 胺 基



實例 33A

N,N-雙 (4-硝基 苄 基)異 𪗇唑 -3-胺

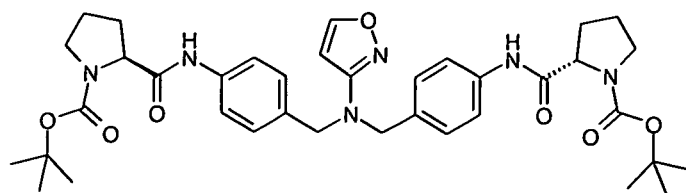
標題化合物係使用得自實例 1A 之方法，以異 𪗇唑 -3-胺取代苯胺而製成，提供標題化合物 (0.49 克，23% 產率)。



實例 33B

N,N-雙 (4-胺 基 苄 基)異 𪗇唑 -3-胺

標題化合物係使用得自實例 1B 之方法，以得自實例 33A 之產物取代得自實例 1A 之產物而製成，提供標題化合物 (0.32 克，79% 產率)。

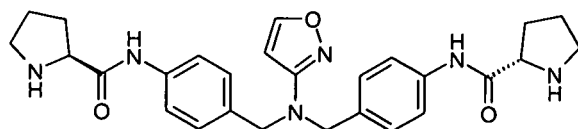


實例 33C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(異噁唑-3-基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))

雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

標題化合物係使用得自實例 1C 之方法，以得自實例 33B 之產物取代得自實例 1B 之產物而製成，提供標題化合物 (0.32 克，43% 產率)。



實例 33D

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(異噁唑-3-基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯

基))二(四氫吡咯)-2-羧醯胺

標題化合物係使用得自實例 1D 之方法，以得自實例 33C 之產物取代得自實例 1C 之產物而製成，提供標題化合物 (0.14 克，62% 產率)。

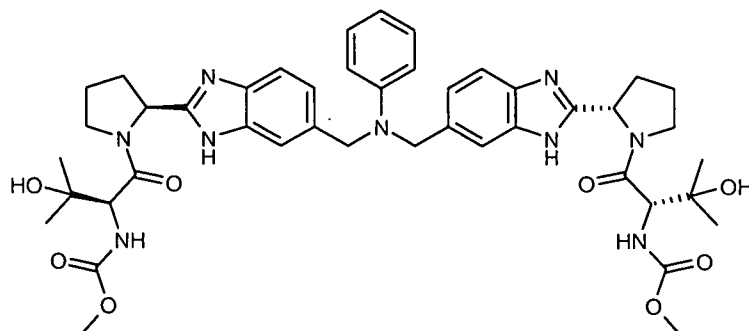
實例 33E

[(異噁唑-3-基亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]}]雙胺基

甲酸二甲酯

使用得自實例 1E 之方法，使實例 33D 與 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸反應，並使產物藉管柱層析純化，以二氯甲烷中之 0-4% 甲醇溶離，提供標題化合物 (37 毫克，31%

產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.02 (s, 2H), 8.48 (d, J=1.8, 1H), 7.52 (d, J=8.5, 4H), 7.16 (d, J=8.5, 4H), 7.09 (d, J=8.8, 2H), 6.36 (d, J=1.8, 1H), 4.44 (dd, J=5.3, 8.1, 2H), 4.35 (s, 4H), 4.21 (d, J=8.8, 2H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.53 (d, J=10.5, 6H), 2.21-2.10 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 4H), 0.97 (s, 18H). MS (ESI; M+H) m/z = 832。

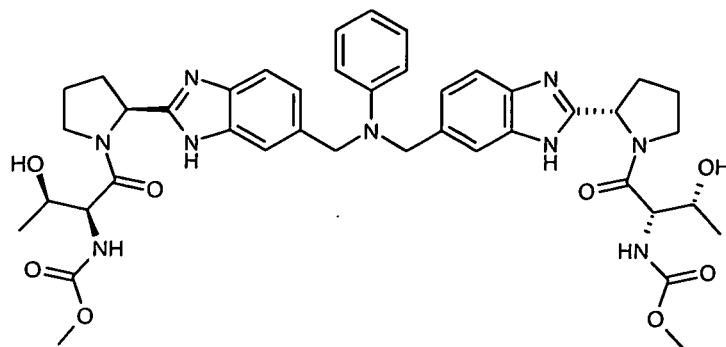


實例 34

[(1S)-2-羥基-1-[[[(2S)-2-(6-[[[2-[(2S)-1-[(2S)-3-羥基-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基]四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基]甲基)(苯基)胺基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]羰基]-2-甲基丙基]胺基甲酸甲酯

實例 7E 之產物 (25 毫克, 0.051 毫莫耳) 與 (S)-3-羥基-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸 (21.4 毫克, 0.112 毫莫耳) 係使用實例 7F 中所述之方法進行, 並以飽和 NaHCO₃ 水溶液使 HPLC 溶離份中和, 接著以異丙醇/CH₂Cl₂ 之混合物 (1:3 比例; 3 x 100 毫升) 萃取, 且單離, 而得 32 毫克 (53%) 標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.02 (s, 6H), 1.14 (s, 6H), 1.91-2.16 (m, 6H), 2.29-2.43 (m, 3H), 2.53 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.55 (s, 6H), 3.72-3.82 (m, 2H), 3.97-4.06 (m, 2H), 4.37 (d, J=8.70 Hz, 4H), 4.88 (s, 4H), 4.90 (d, J=10.99 Hz, 2H), 5.26 (dd, J=8.24, 4.58 Hz, 2H), 6.56-6.62 (m, 1H), 6.72 (d, J=8.09 Hz,

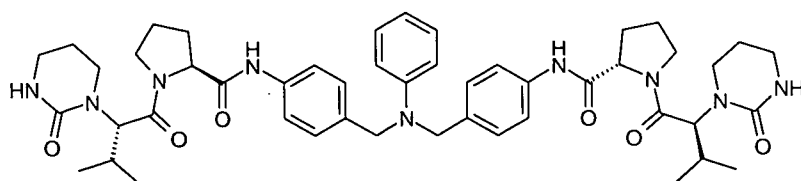
2H), 7.04-7.12 (m, 3H), 7.18 (d, $J=8.54$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=8.39$ Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.66 (d, $J=8.24$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z 838 ($M+H$)⁺。



實例 35

[(1S,2R)-2-羥基-1-{[(2S)-2-(6-{[(2S)-1-{(2S,3R)-3-羥基-2-[(甲氧羰基)氨基]丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基}甲基)(苯基)氨基]甲基}-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]羰基}丙基]氨基甲酸甲酯

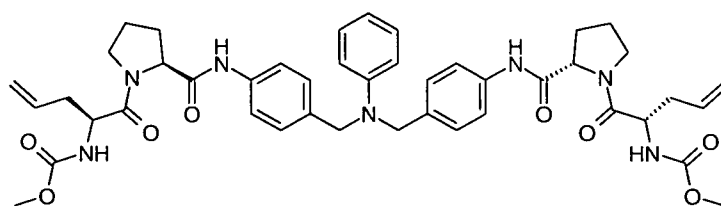
實例 7E 之產物 (25 毫克, 0.051 毫莫耳) 與 (2S,3R)-3-羥基-2-(甲氧羰基氨基)丁酸 (19.8 毫克, 0.112 毫莫耳) 係使用實例 7F 中所述之方法進行, 並以飽和 NaHCO_3 水溶液使 HPLC 溶離份中和, 接著以異丙醇/ CH_2Cl_2 之混合物 (1:3 比例; 3 x 100 毫升) 萃取, 且單離, 而得 25 毫克 (43%) 標題化合物。¹H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.00 (d, $J=6.26$ Hz, 6H), 2.00-2.20 (m, 7H), 2.34-2.44 (m, 4H), 3.54 (s, 6H), 3.87 (dt, $J=12.40, 6.18$ Hz, 2H), 4.26 (dd, $J=8.24, 5.34$ Hz, 2H), 4.90 (d, $J=1.98$ Hz, 4H), 5.21 (dd, $J=8.24, 5.34$ Hz, 2H), 6.60 (t, $J=7.25$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=8.09$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J=8.24$ Hz, 2H), 7.05-7.12 (m, 2H), 7.41 (d, $J=8.39$ Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.71 (d, $J=8.54$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z 810 ($M+H$)⁺。



實例 36

(2S,2'S)-N,N'-[(苯亞胺基)雙(甲烷二基苯-4,1-二基)]雙{1-[(2S)-3-甲基-2-(2-酮基四氫嘓啶-1(2H)-基)丁醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}

使實例 1D 之產物 (30 毫克, 0.060 毫莫耳) 接受實例 24E 中所述之程序, 以 (S)-3-甲基-2-(2-酮基四氫嘓啶-1(2H)-基)丁酸取代 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸, 而得標題化合物, 為 TFA 鹽 (10 毫克)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.78-0.85 (m, 7H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.68-1.77 (m, 4H), 1.79-1.88 (m, 4H), 1.97 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.06-2.16 (m, 4H), 3.05-3.13 (m, 6H), 3.54-3.63 (m, 2H), 3.80-3.88 (m, 2H), 4.36 (dd, J=8.2, 5.0 Hz, 2H), 4.59 (s, 4H), 4.78 (d, J=11.1 Hz, 2H), 6.30 (s, 2H), 6.56 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.07 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.4 Hz, 4H), 7.51 (d, J=8.5 Hz, 4H), 9.95 (s, 2H); MS (ESI) m/z 862.5 (M+H)⁺。



實例 37

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(4S)-5-酮基戊-1-烯-5,4-二基]}]雙胺基甲酸二甲酯

實例 37A

(S)-2-(甲氧羰基胺基)戊-4-烯酸

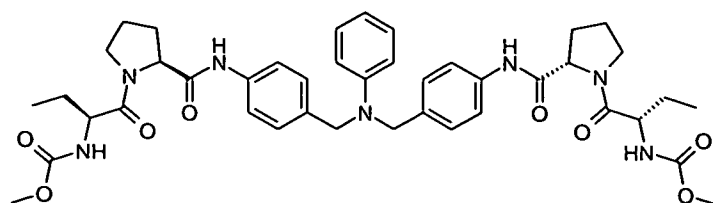
使 (S)-2-胺基戊-4-烯酸 (1.0 克, 8.69 毫莫耳) 與 NaHCO₃ (2.26 毫

克，26.9 毫莫耳) 在 H_2O (40 毫升) 中之混合物冷卻至 0°C 。使氯甲酸甲酯之混合物 (740 微升，9.55 毫莫耳) 溶於 Et_2O (4 毫升) 中，慢慢添加至含水混合物中，並攪拌 20 小時，來到環境溫度。以 HCl (濃) 將混合物調整至 pH 3.0。將混合物以 EtOAc 萃取，然後脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及濃縮，而得 1.25 克 (83%) 標題化合物。MS (ESI) m/z 174 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 37B

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲鹽基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(4S)-5-酮基戊-1-烯-5,4-二基]}]雙胺基甲酸二甲酯

實例 1D 之產物 (50 毫克，0.100 毫莫耳) 與實例 37A 之產物 (34.8 毫克，0.201 毫莫耳) 係使用實例 1E 中所述之方法進行，而得 51 毫克 (53%) 標題化合物，為 TFA 鹽。¹H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.81-1.93 (m, 3H), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.33-2.42 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 3.50 (s, 6H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.64-3.72 (m, 2H), 4.24-4.31 (m, 2H), 4.42 (dd, $J=8.09$, 4.27 Hz, 2H), 4.58 (s, 4H), 5.03 (d, $J=10.22$ Hz, 2H), 5.13 (d, $J=16.48$ Hz, 2H), 5.75-5.86 (m, 2H), 6.56 (t, $J=6.71$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=7.63$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J=7.78$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J=8.54$ Hz, 4H), 7.34 (d, $J=7.93$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J=8.39$ Hz, 4H), 9.93 (s, 2H). MS (ESI) m/z 808 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。



實例 38

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲鹽基(2S)四氫吡咯

-2,1-二基 [(2S)-1-酮基丁烷-1,2-二基]]雙胺基甲酸二甲酯

實例 38A

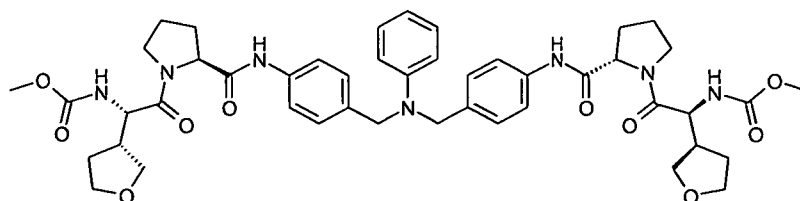
(S)-2-(甲氧羰基胺基)丁酸

化合物 (S)-2-胺基丁酸 (1.0 克, 9.70 毫莫耳) 係使用實例 37A 中所述之方法進行, 而得 1.15 克 (74%) 標題化合物。MS (ESI) m/z 162 (M+H)⁺。

實例 38B

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯
-2,1-二基 [(2S)-1-酮基丁烷-1,2-二基]]雙胺基甲酸二甲酯

實例 1D 之產物 (50 毫克, 0.100 毫莫耳) 與實例 38A 之產物 (32 毫克, 0.201 毫莫耳) 係使用實例 1E 中所述之方法進行, 而得 34 毫克 (38%) 標題化合物, 為 TFA 鹽。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.89 (t, J=7.40 Hz, 6H), 1.44-1.56 (m, 2H), 1.58-1.70 (m, 2H), 1.80-1.94 (m, 4H), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.07-2.16 (m, 2H), 3.50 (s, 6H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.67-3.77 (m, 2H), 4.17 (dd, J=13.81, 7.55 Hz, 2H), 4.41 (dd, J=8.09, 4.58 Hz, 2H), 4.58 (s, 4H), 6.56 (t, J=6.87 Hz, 1H), 6.65 (d, J=7.78 Hz, 2H), 7.06 (t, J=7.86 Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.54 Hz, 4H), 7.30 (d, J=7.78 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.39 Hz, 4H), 9.94 (s, 2H). MS (ESI) m/z 784 (M+H)⁺。



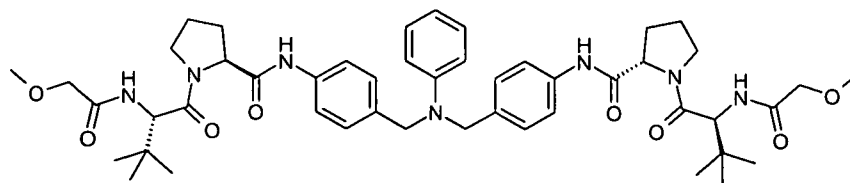
實例 39

{(苯亞胺基)雙[甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯

-2,1-二基 {(1S)-2-酮基-1-[(3R)-四氫呋喃-3-基]乙烷-2,1-二基}}雙
胺基甲酸二甲酯

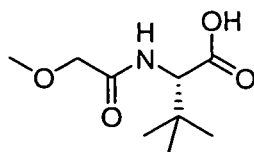
得自實例 1D 之產物 (0.05 克, 0.10 毫莫耳) 與 (S)-2-(甲氧羰基
胺基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基)醋酸 (0.045 克, 0.22 毫莫耳) 係按實
例 25B 進行, 而得 0.039 克 (45%) 標題化合物, 為黃色固體。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.65-1.76 (m, 2H) 1.82-1.91 (m, 6H) 1.94-2.03 (m, 2H) 2.09-2.18 (m, 2H) 3.43 (dd, $J=8.47, 6.33$ Hz, 2H) 3.51-3.54 (m, 6H) 3.57-3.70 (m, 7H) 3.70-3.76 (m, 3H) 3.80-3.87 (m, 2H) 4.22 (t, $J=8.85$ Hz, 2H) 4.42 (dd, $J=8.09, 4.73$ Hz, 2H) 4.58 (s, 4H) 6.55 (t, $J=7.25$ Hz, 1H) 6.64 (d, $J=8.24$ Hz, 2H) 7.05 (t, $J=8.01$ Hz, 2H) 7.16 (d, $J=8.54$ Hz, 4H) 7.50 (d, $J=8.54$ Hz, 4H) 7.59 (d, $J=7.93$ Hz, 2H) 9.97 (s, 2H); MS ESI- m/z 866 (M-H) $^-$ 。



實例 40

(2S,2'S)-N,N'-[(苯亞胺基)雙(甲烷二基苯-4,1-二基)]雙(1-{(2S)-2-
[(甲氧基乙醯基)胺基]-3,3-二甲基丁醯基}四氫吡咯-2-羧醯胺)



實例 40A

(S)-2-(2-甲氧基乙醯胺基)-3,3-二甲基丁酸

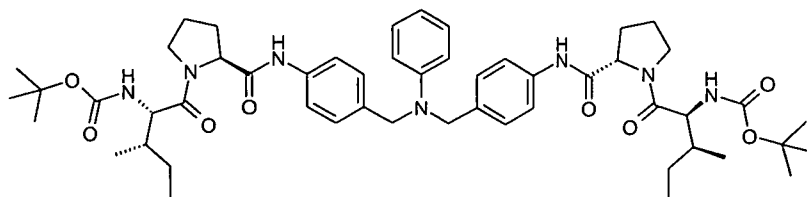
使 (S)-2-胺基-3,3-二甲基丁酸 (0.50 克, 3.8 毫莫耳) 與碳酸氫
鈉 (0.80 克, 9.5 毫莫耳) 溶於水 (20 毫升) 中, 然後在冰浴中冷

卻。使甲氧基氯化乙醯(0.38 毫升，4.2 毫莫耳)溶於乙醚(5 毫升)中，且逐滴添加，並激烈攪拌。將溶液在環境溫度下攪拌 5 小時，接著以濃鹽酸調整至 pH 3，且於醋酸乙酯中萃取。使有機溶液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得 0.16 克 (21%) 標題化合物，為蠟狀固體。

實例 40B

(2S,2'S)-N,N'-[(苯亞胺基)雙(甲烷二基苯-4,1-二基)]雙(1-[(2S)-2-[(甲氧基乙醯基)胺基]-3,3-二甲基丁醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺)

得自實例 1D 之產物 (0.05 克，0.10 毫莫耳)與得自實例 40A 之產物 (0.045 克，0.22 毫莫耳)係按實例 25B 進行，而得 0.006 克 (7%) 標題化合物，為黃色固體。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.93 (s, 18H) 1.85-1.93 (m, 4H) 1.94-2.04 (m, 2H) 2.08-2.17 (m, 2H) 3.28 (s, 6H) 3.63-3.76 (m, 4H) 3.81-3.95 (m, 4H) 4.38 (dd, J=8.54, 3.05 Hz, 2H) 4.56-4.62 (m, 6H) 6.55 (t, J=7.17 Hz, 1H) 6.64 (d, J=8.09 Hz, 2H) 7.03-7.08 (m, 2H) 7.15 (d, J=8.54 Hz, 4H) 7.38 (d, J=9.00 Hz, 2H) 7.51 (d, J=8.54 Hz, 4H) 9.82 (s, 2H); MS ESI-m/z 866 (M-H)⁻。

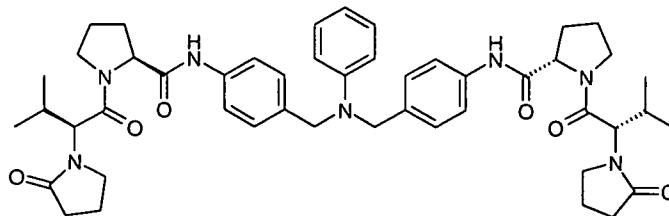


實例 41

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S,3S)-3-甲基-1-酮基戊烷-1,2-二基]}]雙胺基甲酸二-第三-丁酯

於得自實例 1D 之產物 (0.062 克，0.125 毫莫耳)在 CH₂Cl₂ (5

毫升)中之溶液內，在室溫下，添加(2S,3S)-2-(第三-丁氧羰基)-3-甲基戊酸(Aldrich，0.063克，0.274毫莫耳)、N,N-雙丙基乙胺(0.100毫升)及HATU(0.104克，0.274毫莫耳)。30分鐘後，將反應物以鹽水洗滌，並使有機相濃縮。使殘留物藉層析純化(1%梯度液，從0至2% MeOH-CH₂Cl₂)，提供67毫克(58%)標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ 0.81 (t, J=7.02 Hz, 6H) 0.85 (d, J=6.71 Hz, 6H) 1.20-1.29 (m, 2H) 1.37 (s, 18H) 1.44-1.53 (m, 2H) 1.65-1.75 (m, 2H) 1.82-1.92 (m, 4H) 1.95-2.04 (m, 2H) 2.08-2.17 (m, 2H) 3.56-3.64 (m, 2H) 3.75-3.83 (m, 2H) 4.04 (t, J=8.70 Hz, 2H) 4.43 (dd, J=7.93, 4.88 Hz, 2H) 4.59 (s, 4H) 6.56 (m, 1H) 6.65 (d, J=8.24 Hz, 2H) 6.88 (d, J=8.39 Hz, 2H) 7.07 (m, 2H) 7.17 (d, J=8.54 Hz, 4H) 7.51 (d, J=8.39 Hz, 4H) 9.97 (s, 2H)。

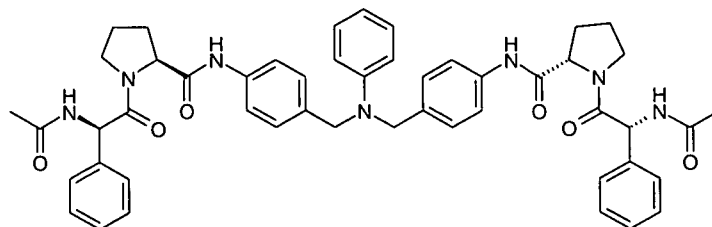


實例 42

(2S,2'S)-N,N'-[(苯亞胺基)雙(甲烷二基苯-4,1-二基)]雙{1-[(2S)-3-甲基-2-(2-酮基四氫吡咯-1-基)丁醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}

實例 1D 之產物(30 毫克，0.06 毫莫耳)與(S)-3-甲基-2-(2-酮基四氫吡咯-1-基)丁酸(24.6 毫克，0.133 毫莫耳)係使用實例 43 中所述之方法進行，而得21 毫克(42%)標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9.92 (s, 2H), 7.46 (d, J=8.6 Hz, 4H), 7.12 (d, J=8.5 Hz, 4H), 7.01 (m, 2H), 6.61 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.51 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 4H), 4.40 (d, J=11.0 Hz, 2H), 4.33 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.35 (m,

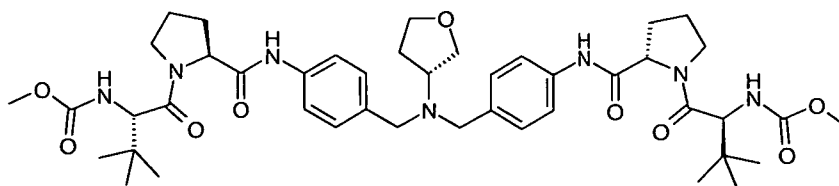
2H), 3.23 (m, 2H), 2.21 (m, 4H), 2.08 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 1.82 (s, 8H), 0.87 (d, J=6.6 Hz, 6H), 0.72 (d, J=6.6 Hz, 6H)。



實例 43

(2S,2'S)-N,N'-[(苯亞胺基)雙(甲烷二基苯-4,1-二基)]雙{1-[(2R)-2-(乙醯胺基)-2-苯乙醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}

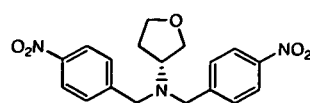
使實例 1D 之產物 (40 毫克，0.08 毫莫耳)、(R)-2-乙醯胺基-2-苯基醋酸 (34.2 毫克，0.177 毫莫耳) 及 HATU (67.2, 0.177 毫莫耳) 溶於 DMSO (3 毫升) 中，然後添加 Hunig 氏鹼 (0.07 毫升，0.402 毫莫耳)，並將混合物在室溫下攪拌 1 小時。於溶液中添加二氯甲烷，且將混合物以水萃取。接著，使有機萃液脫水乾燥，過濾，濃縮，及藉層析純化 (矽膠，0-20% 甲醇在二氯甲烷中)，而得 8 毫克 (12%) 標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9.73 (s, 2H), 8.60 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.35 (m, 7H), 7.13 (m, 4H), 7.02 (m, 2H), 6.61 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.56 (m, 4H), 4.33 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.49 (s, 6H), 1.90 (m, 8H)。



實例 44

[(3R)-四氫呋喃-3-基亞胺基]雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二

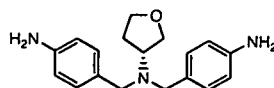
基]))雙胺基甲酸二甲酯



實例 44A

(R)-N,N-雙(4-硝基苄基)四氫呋喃-3-胺

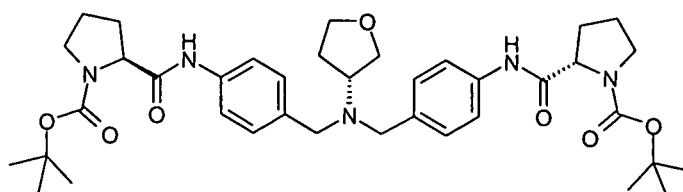
標題化合物係使用得自實例 1A 之方法，以 (R)-四氫呋喃-3-胺取代苯胺而製成，提供標題化合物 (1.12 克，59% 產率)。



實例 44B

(R)-N,N-雙(4-胺基苄基)四氫呋喃-3-胺

標題化合物係使用得自實例 1B 之方法，以得自實例 44A 之產物取代得自實例 1A 之產物而製成，提供標題化合物 (1.02 克，109% 產率)。

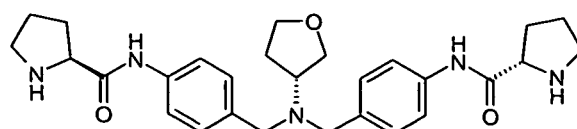


實例 44C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((R)-四氫呋喃-3-基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸

第三-丁酯

標題化合物係而使用得自實例 1C 之方法以得自實例 44B 之產物取代得自實例 1B 之產物而製成，提供標題化合物 (0.78 克，33% 產率)。



實例 44D

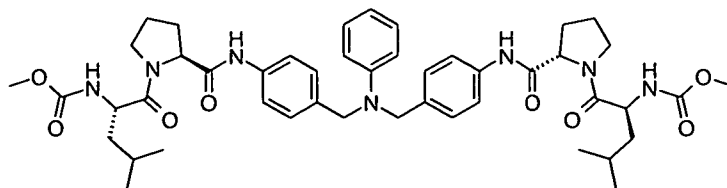
(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((R)-四氫呋喃-3-基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))二(四氫吡咯)-2-羧醯胺

標題化合物係使用得自實例 1D 之方法，以得自實例 44C 之產物取代得自實例 1C 之產物而製成，提供標題化合物 (0.39 克，70% 產率)。

實例 44E

(((3R)-四氫呋喃-3-基亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

使用得自實例 1E 之方法，使實例 44D 與 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸反應，並使產物藉管柱層析純化，以醋酸乙酯溶離，提供標題化合物 (100 毫克，31% 產率)。¹H NMR (500 MHz, 苯-D6) δ 9.77 (bs, 2H), 7.74 (d, J=8.1, 4H), 6.99 (d, J=8.3, 4H), 5.50 (d, J=9.6, 2H), 4.73-4.66 (m, 2H), 4.50 (d, J=9.7, 2H), 3.77 (td, J=4.3, 8.4, 1H), 3.70 (dd, J=5.4, 9.0, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 7H), 3.33 (d, J=12.9, 4H), 3.23-3.13 (m, 5H), 2.11 (td, J=6.1, 11.8, 2H), 1.71-1.53 (m, 4H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.26-1.16 (m, 2H), 0.99 (s, 18H). MS (ESI; M+H) m/z = 835。

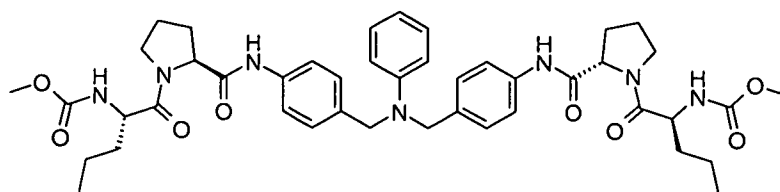


實例 45

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯

-2,1-二基 [(2S)-4-甲基-1-酮基戊烷-1,2-二基]]雙胺基甲酸二甲酯

使實例 1D 之產物 (35 毫克, 0.070 毫莫耳) 接受實例 24E 中所述之程序, 以 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-4-甲基戊酸取代 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸, 而得標題化合物, 為 TFA 鹽 (18 毫克)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.85-0.92 (m, 15H), 1.40 (dd, J=9.3, 4.1 Hz, 2H), 1.42-1.46 (m, 2H), 1.62-1.71 (m, 2H), 1.86 (dt, J=11.6, 5.7 Hz, 2H), 1.90-1.94 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.14 (td, J=7.6, 4.6 Hz, 2H), 3.67-3.75 (m, 3H), 4.23-4.31 (m, 2H), 4.42 (dd, J=8.2, 4.7 Hz, 3H), 4.59 (s, 5H), 6.57 (s, 1H), 6.66 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.07 (t, J=7.9 Hz, 3H), 7.17 (d, J=8.5 Hz, 5H), 7.34 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.5 Hz, 5H), 9.96 (s, 2H); MS (ESI) m/z 840.5 (M+H)⁺。



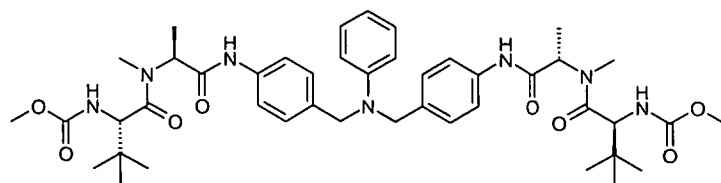
實例 46

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲鹽基(2S)四氫吡咯

-2,1-二基 [(2S)-1-酮基戊烷-1,2-二基]]雙胺基甲酸二甲酯

使實例 1D 之產物 (35 毫克, 0.070 毫莫耳) 接受實例 24E 中所述之程序, 以 (S)-2-(甲氧羰基胺基)戊酸取代 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸, 而得標題化合物, 為 TFA 鹽 (29 毫克)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.83-0.90 (m, 9H), 1.22-1.30 (m, 3H), 1.30-1.40 (m, 4H), 1.43-1.52 (m, 3H), 1.53-1.62 (m, 2H), 1.83-1.93 (m, 4H), 1.95-2.04 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 2H), 3.72 (dt, J=9.5, 6.8 Hz, 2H), 4.24 (td, J=8.1, 5.4 Hz, 2H), 4.42 (dd, J=8.2, 4.7 Hz, 2H), 4.59 (s, 4H), 6.57 (t, J=7.1

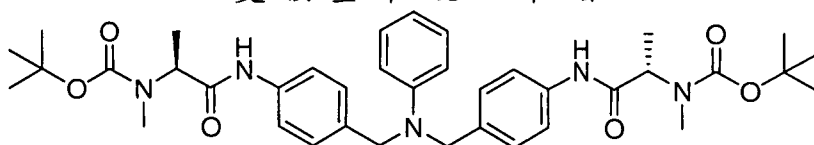
Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.07 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.5 Hz, 4H), 7.32 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.5 Hz, 4H), 9.95 (s, 2H) ; MS (ESI) m/z 812.4 (M+H)⁺ 。



實例 47

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基亞胺基 [(2S)-1-酮基丙烷-1,2-二基](甲基亞胺基)[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]]]

雙胺基甲酸二甲酯

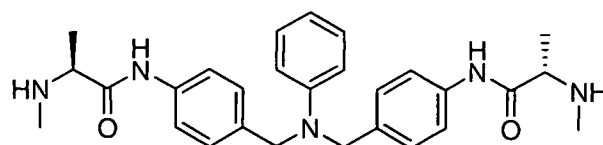


實例 47A

(2S,2'S)-1,1'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(1-酮基丙烷-2,1-二基)雙(甲基胺基甲酸)第三-丁酯

得自實例 1B 之產物與 (S)-2-(第三-丁氧羰基(甲基)胺基)丙酸 (Aldrich) 係使用實例 41 中所述之方法進行。使粗製殘留物藉矽膠層析純化 (40% 醋酸乙酯-己烷)，提供標題化合物。

MS (ESI ; M+H) m/z = 674 。



實例 47B

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))雙(2-(甲胺基)丙醯胺)

將得自實例 47A 之產物 (0.469 克，0.696 毫莫耳) 在 CH₂Cl₂ (10

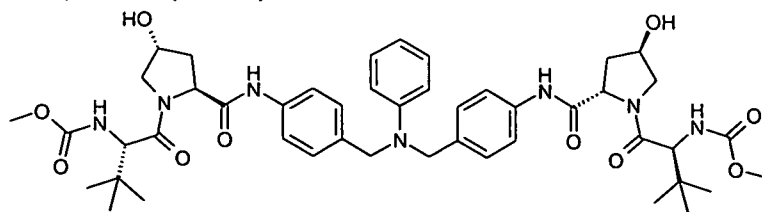
毫升)中之溶液，於室溫下，以TFA(5.00毫升)處理，並持續攪拌過夜。使反應物濃縮，且使殘留物於飽和NaHCO₃與25%IPA-CHCl₃之間作分液處理。使有機相脫水乾燥(Na₂SO₄)，及濃縮，提供210毫克(64%)標題化合物。MS (ESI; M+H) m/z =474。

實例 47C

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基亞胺基[(2S)-1-酮基丙烷-1,2-二基]}(甲基亞胺基)[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]]

雙胺基甲酸二甲酯

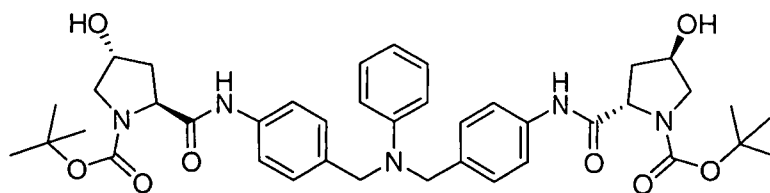
得自實例47B之產物與(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸(DeGussa)係使用實例41中所述之方法進行。使粗製殘留物藉矽膠層析純化(2% MeOH-CH₂Cl₂)，提供122毫克(34%)標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ 0.96 (m, 18H) 1.33 (d, J=7.18 Hz, 6H) 2.68 (m, 2H) 3.09 (br s, 4H) 3.53 (br s, 4H) 3.58 (br s, 2H) 4.45 (m, 2H) 4.59 (m, 4H) 5.03 (m, 2H) 6.56 (t, J=7.25 Hz, 1H) 6.65 (d, J=8.70 Hz, 2H) 7.04-7.10 (m, 3H) 7.15-7.21 (m, 4H) 7.47-7.52 (m, 4H) 7.62 (d, J=8.39 Hz, 1H) 9.79 (s, 2H)。



實例 48

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基[(2S,4R)-4-羥基四氫吡咯-2,1-二基]}[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]]雙

胺基甲酸二甲酯

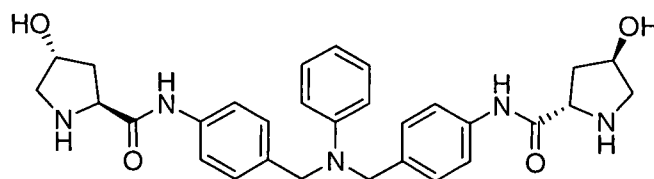


實例 48A

(3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))
雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(3-羥基四氫吡咯-1-羧酸)

第三-丁酯

得自實例 1B 之產物與 (2S,4R)-1-(第三-丁氧羰基)-4-羥基四
氫吡咯-2-羧酸 (Chem-Impex) 係使用實例 41 中所述之方法進
行。過濾反應物，將固體以 CH_2Cl_2 洗滌，並於真空烘箱中
乾燥，提供 414 毫克 (69%) 標題化合物。MS (DCI; $\text{M}+\text{H}$) $m/z =$
730。



實例 48B

(2S,2'S,4R,4'R)-N,N'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))
雙(4-羥基四氫吡咯-2-羧醯胺)

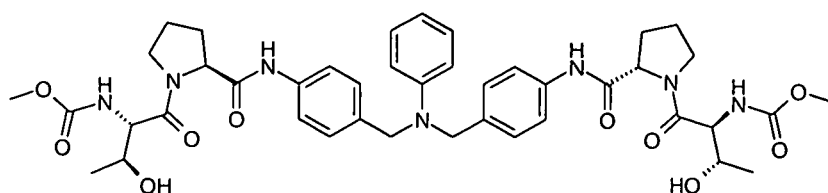
得自實例 48A 之產物係使用實例 47B 中所述之方法進行，
提供標題化合物。MS (DCI; $\text{M}+\text{H}$) $m/z = 530$ 。

實例 48C

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基 [(2S,4R)-4-羥基
四氫吡咯-2,1-二基][(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基}]]雙
胺基甲酸二甲酯

得自實例 48B 之產物與 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁

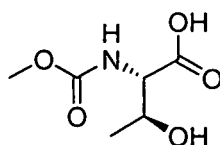
酸 (DeGussa) 係使用 實例 41 中所述之方法進行。使粗製殘留物藉矽膠層析純化 (0% 至 7% MeOH-CH₂Cl₂)，提供 60 毫克 (25%) 標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ 0.94 (s, 18H) 1.91 (ddd, J=12.86, 8.81, 4.43 Hz, 2H) 2.04-2.12 (m, 2H) 3.54 (s, 6H) 3.62-3.71 (m, 4H) 4.20 (d, J=9.31 Hz, 2H) 4.36 (br s, 2H) 4.49 (t, J=8.09 Hz, 2H) 4.58 (s, 4H) 5.18 (d, J=3.36 Hz, 2H) 6.56 (t, J=7.25 Hz, 1H) 6.65 (d, J=8.09 Hz, 2H) 7.00-7.09 (m, 4H) 7.17 (d, J=8.55 Hz, 4H) 7.51 (d, J=8.54 Hz, 4H) 10.03 (s, 2H)。



實例 49

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲鹽基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S,3S)-3-羥基-1-酮基丁烷-1,2-二基]}]雙胺基

甲酸二甲酯



實例 49A

(2S,3S)-3-羥基-2-(甲氧羰基胺基)丁酸

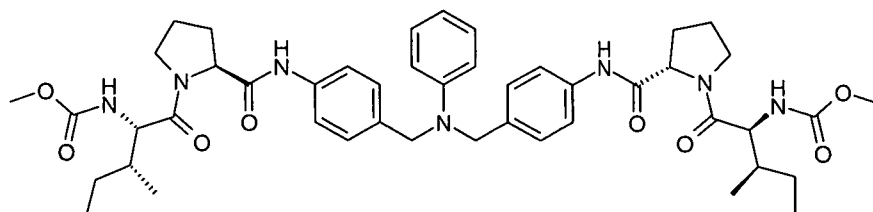
(2S,3S)-2-胺基-3-羥基丁酸 (0.54 克，4.53 毫莫耳) 係按實例 25A 進行，而得 0.139 克 (17%) 標題化合物，為蠟狀固體。

實例 49B

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲鹽基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S,3S)-3-羥基-1-酮基丁烷-1,2-二基]}]雙胺基

甲酸二甲酯

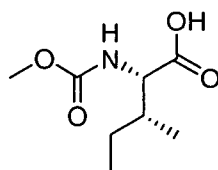
得自實例 1D 之產物 (0.05 克, 0.10 毫莫耳) 與得自實例 49A 之產物 (0.039 克, 0.22 毫莫耳) 係按實例 25B 進行, 而得 0.041 克 (51%) 標題化合物, 為灰白色固體。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.16 (d, $J=6.10$ Hz, 6H) 1.82-1.89 (m, 2H) 1.90-2.00 (m, 4H) 2.08-2.17 (m, 2H) 3.52 (s, 6H) 3.66-3.73 (m, 2H) 3.77-3.87 (m, 4H) 4.19 (t, $J=8.39$ Hz, 2H) 4.46 (dd, $J=8.39, 3.66$ Hz, 2H) 4.58 (s, 4H) 5.29 (d, $J=4.58$ Hz, 2H) 6.55 (t, $J=7.17$ Hz, 1H) 6.63 (d, $J=8.09$ Hz, 2H) 7.05 (dd, $J=8.77, 7.25$ Hz, 2H) 7.16 (d, $J=8.70$ Hz, 4H) 7.42 (d, $J=8.24$ Hz, 2H) 7.47 (d, $J=8.54$ Hz, 4H) 9.49 (s, 2H); MS ESI+ m/z 816 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; m/z 833 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。



實例 50

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲酯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S,3R)-3-甲基-1-酮基戊烷-1,2-二基]}]雙胺基

甲酸二甲酯



實例 50A

(2S,3R)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基戊酸

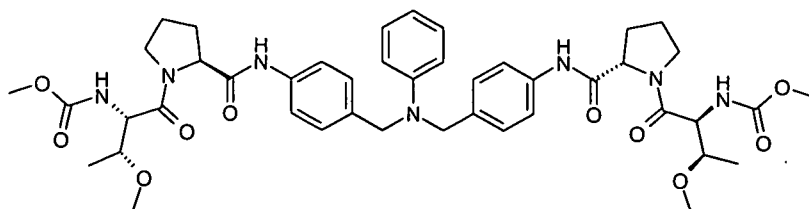
(2S,3R)-2-胺基-3-甲基戊酸 (0.965 克, 7.36 毫莫耳) 係按實例 25A 進行, 而得 1.16 克 (83%) 標題化合物, 為蠟狀固體。

實例 50B

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲鹽基(2S)四氫吡咯
-2,1-二基[(2S,3R)-3-甲氧基-1-酮基戊烷-1,2-二基}]]雙胺基

甲酸二甲酯

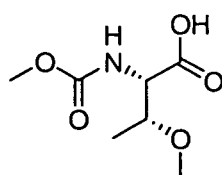
得自實例 1D 之產物 (0.05 克, 0.10 毫莫耳) 與得自實例 50A 之產物 (0.042 克, 0.22 毫莫耳) 係按實例 25B 進行, 而得 0.044 克 (52%) 標題化合物, 為灰白色固體。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.80 (d, J=6.71 Hz, 6H) 0.85 (t, J=7.32 Hz, 6H) 1.06-1.15 (m, 2H) 1.42-1.50 (m, 2H) 1.73-1.79 (m, 2H) 1.81-1.92 (m, 4H) 1.95-2.03 (m, 2H) 2.10-2.16 (m, 2H) 3.23-3.30 (m, 2H) 3.51 (s, 6H) 3.54-3.63 (m, 1H) 3.69-3.79 (m, 1H) 4.19-4.24 (m, 2H) 4.41 (dd, J=8.01, 5.26 Hz, 2H) 4.57 (s, 4H) 6.55 (t, J=7.25 Hz, 1H) 6.64 (d, J=8.09 Hz, 2H) 7.05 (dd, J=8.77, 7.25 Hz, 2H) 7.12-7.19 (m, 6H) 7.49 (d, J=8.54 Hz, 4H) 9.95 (s, 2H); MS ESI-m/z 838 (M-H)⁻。



實例 51

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲鹽基(2S)四氫吡咯
-2,1-二基[(2S,3R)-3-甲氧基-1-酮基丁烷-1,2-二基}]]雙胺基

甲酸二甲酯



實例 51A

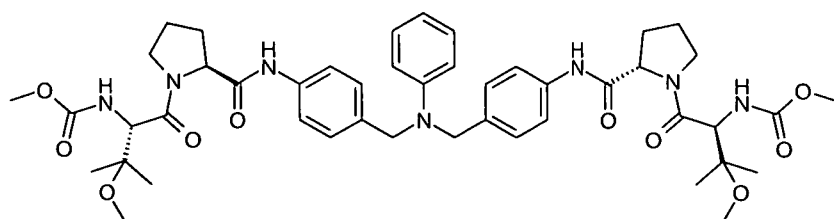
(2S,3R)-3-甲氧基-2-(甲氧羰基胺基)丁酸

(2S,3R)-2-胺基-3-甲氧基丁酸 (1.0 克, 7.51 毫莫耳) 係按實例 25A 進行, 而得 0.28 克 (20%) 標題化合物, 為蠟狀固體。

實例 51B

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲鹽基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S,3R)-3-甲氧基-1-酮基丁烷-1,2-二基}]]雙胺基甲酸二甲酯

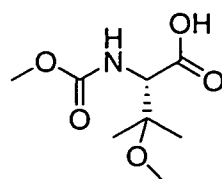
得自實例 1D 之產物 (0.05 克, 0.10 毫莫耳) 與得自實例 51A 之產物 (0.042 克, 0.22 毫莫耳) 係按實例 25B 進行, 而得 0.060 克 (71%) 標題化合物, 為灰白色固體。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.12 (d, J=6.26 Hz, 6H) 1.82-1.90 (m, 4H) 1.94-2.04 (m, 2H) 2.10-2.18 (m, 2H) 3.23 (s, 6H) 3.42-3.48 (m, 2H) 3.52 (s, 6H) 3.62-3.70 (m, 2H) 3.79-3.86 (m, 2H) 4.25 (t, J=7.78 Hz, 2H) 4.40 (dd, J=8.24, 5.04 Hz, 2H) 4.57 (s, 4H) 6.55 (t, J=7.25 Hz, 1H) 6.64 (d, J=8.09 Hz, 2H) 7.05 (dd, J=8.77, 7.25 Hz, 2H) 7.16 (d, J=8.70 Hz, 4H) 7.32 (d, J=7.93 Hz, 2H) 7.49 (d, J=8.54 Hz, 4H) 9.93 (s, 2H); MS ESI-m/z 842 (M-H)⁻。



實例 52

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲鹽基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲氧基-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基}]]雙胺基

甲酸二甲酯



實例 52A

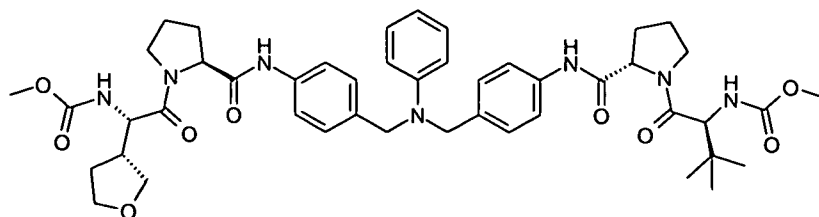
(S)-3-甲氧基-2-(甲氧羰基氨基)-3-甲基丁酸

(S)-2-氨基-3-甲氧基-3-甲基丁酸 (0.55 克, 3.72 毫莫耳) 係按實例 25A 進行, 而得 0.18 克 (24%) 標題化合物, 為蠟狀固體。

實例 52B

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲鹽基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲氧基-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基}]]雙胺基甲酸二甲酯

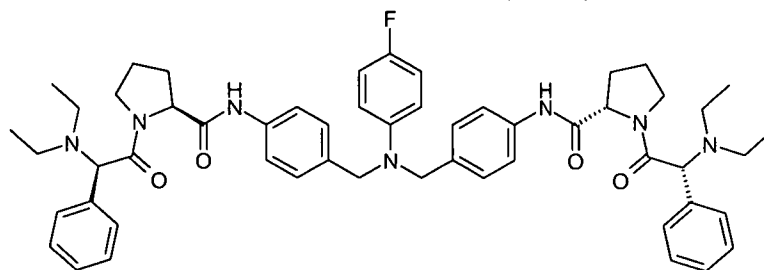
得自實例 1D 之產物 (0.05 克, 0.10 毫莫耳) 與得自實例 52A 之產物 (0.045 克, 0.22 毫莫耳) 係按實例 25B 進行, 而得 0.015 克 (17%) 標題化合物, 為灰白色固體。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.14 (s, 6H) 1.83-1.92 (m, 4H) 1.92-2.02 (m, 2H) 2.10 (dd, $J=20.52, 12.13$ Hz, 2H) 2.53 (s, 6H) 3.11 (d, $J=4.27$ Hz, 6H) 3.53 (s, 6H) 3.63-3.81 (m, 4H) 4.33-4.43 (m, 2H) 4.50 (dd, $J=13.12, 8.85$ Hz, 2H) 4.57 (s, 4H) 6.55 (t, $J=7.25$ Hz, 1H) 6.64 (d, $J=8.39$ Hz, 2H) 7.05 (t, $J=8.01$ Hz, 2H) 7.09-7.25 (m, 6H) 7.48 (dd, $J=17.85, 8.54$ Hz, 4H) 9.73 (d, $J=7.02$ Hz, 2H); MS ESI- m/z 870.5 (M-H) $^-$ 。



實例 53

N-(甲氧羰基)-3-甲基-L-異纈草胺鹽基-N-(4-{[4-[(1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-2-[(3R)-四氫呋喃-3-基]乙鹽基]-L-脯胺鹽基)胺基]苄基}(苯基)胺基]甲基}苯基)-L-脯胺鹽基

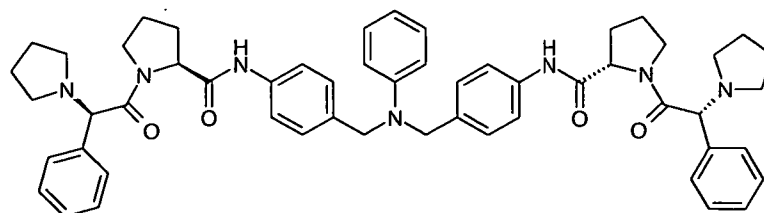
實例 10A 之產物 (0.035 克, 0.052 毫莫耳) 與 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基)醋酸係按實例 25B 進行, 而得 0.030 克 (67%) 標題化合物, 為濃稠油。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.91 (s, 9H) 1.66 (ddd, J=20.03, 7.21, 7.10 Hz, 1H) 1.77-1.88 (m, 6H) 1.90-1.99 (m, 2H) 2.06-2.14 (m, 2H) 3.48 (s, 6H) 3.54-3.65 (m, 4H) 3.66-3.75 (m, 3H) 3.78-3.85 (m, 1H) 4.14-4.22 (m, 2H) 4.38 (dd, J=8.09, 5.04 Hz, 2H) 4.53 (s, 4H) 6.51 (t, J=7.25 Hz, 1H) 6.60 (d, J=8.09 Hz, 2H) 6.99-7.06 (m, 3H) 7.12 (d, J=7.48 Hz, 4H) 7.45 (d, J=7.93 Hz, 4H) 7.55 (d, J=7.93 Hz, 1H) 9.93 (d, J=6.26 Hz, 2H); MS ESI-m/z 852.5 (M-H)⁻。



實例 54

(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}雙
{1-[(2R)-2-(二乙胺基)-2-苯乙醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}

得自實例 13D 之產物 (0.055 克, 0.107 毫莫耳) 與 (R)-2-(二乙胺基)-2-苯基醋酸 (0.048 克, 0.24 毫莫耳) 係按實例 25B 進行, 而得 0.046 克 (48%) 標題化合物, 為灰白色固體。MS (TFA, ELSD+) m/z 895 (M+H)⁺。



實例 55

(2S,2'S)-N,N'-[(苯亞胺基)雙(甲烷二基苯-4,1-二基)]雙{1-[(2R)-2-苯基-2-四氫吡咯-1-基乙醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}

實例 55A

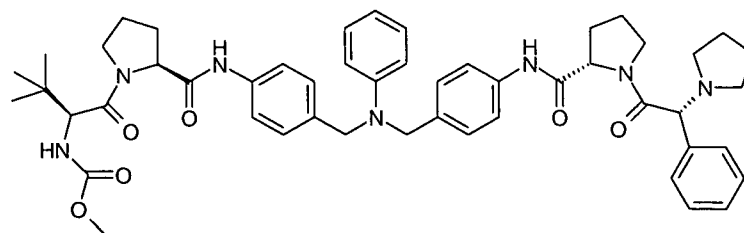
(R)-2-苯基-2-(四氫吡咯-1-基)醋酸

於(R)-2-胺基-2-苯基醋酸(1.0克, 6.62毫莫耳)、1,4-二溴基丁烷(1.57克, 0.727毫莫耳)及碳酸鈉(2.103克, 19.85毫莫耳)中添加乙醇(40毫升), 並將所形成之混合物在100°C下加熱65小時。於冷卻後, 將所形成之固體藉過濾移除, 且以乙醇洗滌。使濾液濃縮, 然後溶於乙醇中, 接著添加4N鹽酸水溶液, 直到溶液之pH值為3止。移除及拋棄所形成之固體, 使濾液濃縮, 並藉逆相層析法(C18)純化, 以水中之10-100%乙腈(0.1% TFA)溶離, 而得標題化合物。MS (ESI) m/z 206 (M+H)⁺。

實例 55B

(2S,2'S)-N,N'-[(苯亞胺基)雙(甲烷二基苯-4,1-二基)]雙{1-[(2R)-2-苯基-2-四氫吡咯-1-基乙醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}

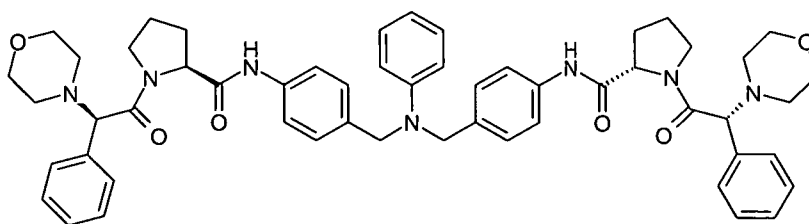
實例 1D 之產物(30毫克, 0.060毫莫耳)與實例 55A 之產物(40.8毫克, 0.199毫莫耳)係使用實例 43 中所述之方法進行, 而得34毫克(65%)標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 10.08 (bs, 2H), 7.55 (m, 4H), 7.49 (m, 10H), 7.16 (d, J=8.4 Hz, 4H), 7.03 (m, 2H), 6.61 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.53 (t, J=7.2 Hz, 1H), 5.50 (m, 2H), 4.57 (s, 4H), 4.38 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.10 (m, 6H), 3.86 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.90 (m, 8H), 1.76 (s, 4H)。



實例 56

N-(甲氧羰基)-3-甲基-L-異纈草胺鹽基-N-[4-({苯基[4-({1-[(2R)-2-
苯基-2-四氫吡咯-1-基乙鹽基]-L-脯胺鹽基}胺基)苄基]胺基}
甲基)苯基]-L-脯胺鹽基

得自實例 10A 之產物 (40 毫克, 0.060 毫莫耳) 與實例 55A 之
產物 (18.4 毫克, 0.090 毫莫耳) 係使用實例 43 中所述之方法進
行, 而得 31 毫克 (60%) 標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-
D6) δ ppm 9.94 (bs, 1H), 9.90 (bs, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.27 (m,
3H), 7.15 (m, 4H), 7.02 (m, 3H), 6.61 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.52 (t, J=7.3 Hz,
1H), 4.55 (bs, 4H), 4.38 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.79 (m, 1H),
3.72 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.43 (m, 3H), 2.29 (m,
2H), 2.09 (m, 1H), 1.95 (m, 3H), 1.89 (m, 4H), 1.57 (m, 3H), 0.91 (s, 9H)。



實例 57

(2S,2'S)-N,N'-[(苯亞胺基)雙(甲烷二基苯-4,1-二基)]雙{1-[(2R)-2-
嗎福啉-4-基-2-苯乙鹽基]四氫吡咯-2-羧鹽基}

實例 57A

(R)-2-嗎福啉基-2-苯基醋酸

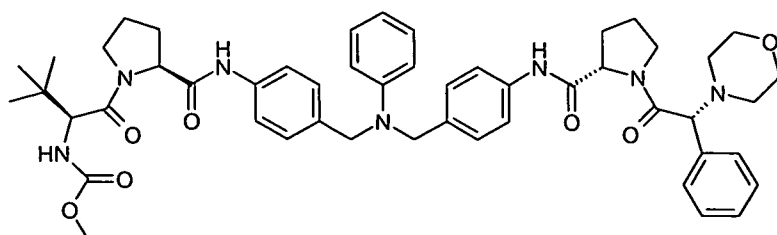
於 (R)-2-胺基-2-苯基醋酸 (1.0 克, 6.62 毫莫耳)、1-溴基-2-(2-

溴基乙氧基)乙烷(1.686克, 0.727毫莫耳)及碳酸鈉(2.103克, 19.85毫莫耳)中添加乙醇(40毫升), 並將所形成之混合物在100°C下加熱45小時。於冷卻後, 將所形成之固體藉過濾移除, 且以乙醇洗滌。使濾液濃縮, 然後溶於乙醇中, 接著添加4N鹽酸水溶液, 直到溶液之pH值為3止。移除及拋棄所形成之固體。使濾液濃縮, 並藉逆相層析法(C18)純化, 以水中之10-100%乙腈(0.1% TFA)溶離, 而得標題化合物。MS (ESI) m/z 222 ($M+H$)⁺。

實例 57B

(2S,2'S)-N,N'-[(苯亞胺基)雙(甲烷二基苯-4,1-二基)]雙{1-[(2R)-2-嗎福啉-4-基-2-苯乙醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}

實例 1D 之產物(30毫克, 0.060毫莫耳)與實例 57A 之產物(44毫克, 0.199毫莫耳)係使用實例 43 中所述之方法進行, 而得41毫克(75%)標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9.93 (bs, 2H), 7.47 (d, $J=8.4$ Hz, 4H), 7.41 (d, $J=7.0$ Hz, 4H), 7.28 (m, 6H), 7.14 (m, 4H), 7.03 (m, 2H), 6.62 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.52 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.56 (bs, 4H), 4.24 (m, 4H), 3.81 (m, 2H), 3.45 (m, 8H), 3.40 (m, 2H), 2.63 (m, 8H), 2.39 (m, 4H), 2.29 (m, 4H), 1.95 (m, 4H), 1.77 (m, 4H)。

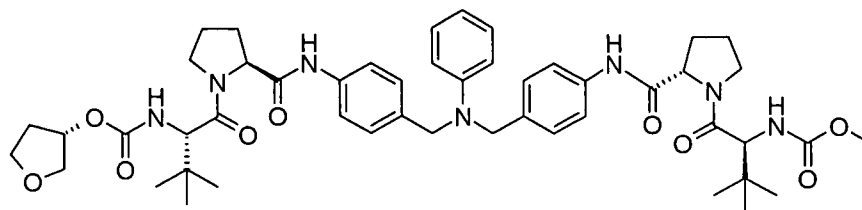


實例 58

N-(甲氧羰基)-3-甲基-L-異缬氨酸醯基-N-[4-({[4-({[1-[(2R)-2-嗎福啉-4-基-2-苯乙醯基]-L-脯氨酸醯基}胺基)苄基](苯基)胺基}甲

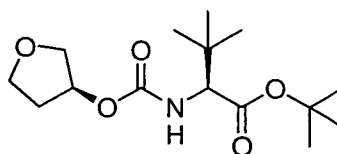
基)苯基]-L-脯胺醯胺

得自實例 10A 之產物 (40 毫克, 0.060 毫莫耳) 與實例 57A 之產物 (19.9 毫克, 0.090 毫莫耳) 係使用實例 43 中所述之方法進行, 而得 35 毫克 (67%) 標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9.80 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.14 (m, 3H), 6.97 (m, 4H), 6.88 (m, 3H), 6.46 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.37 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.40 (bs, 4H), 4.22 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.30 (m, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.49 (s, 8H), 2.22 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.79 (m, 3H), 1.62 (m, 4H), 0.77 (s, 9H)。



實例 59

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]}]雙胺基甲酸甲
基(3S)-四氫呋喃-3-基酯



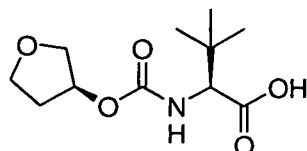
實例 59A

(S)-3,3-二甲基-2-(((S)-四氫呋喃-3-基氧基)羰基胺基)丁酸

第三-丁酯

(S)-2-胺基-3,3-二甲基丁酸第三-丁酯鹽酸鹽 (0.05 克, 0.223 毫莫耳)、碳酸(S)-2,5-二酮基四氫吡咯-1-基四氫呋喃-3-基酯

(0.056 克，0.246 毫莫耳) 及 Hunig 氏鹼 (0.078 毫升，0.447 毫莫耳) 在 THF (2.25 毫升) 中之混合物，於室溫下攪拌 12 小時。蒸發溶劑，並使產物在矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷中之 0-15% 醋酸乙酯溶離，而得標題化合物 (0.037 克，55% 產率)。



實例 59B

(S)-3,3-二甲基-2-(((S)-四氫呋喃-3-基氧基)羰基胺基)丁酸

於得自實例 59A 之產物 (0.037 克，0.123 毫莫耳) 在二氯甲烷 (1.2 毫升) 中之溶液內，添加三氟醋酸 (1.2 毫升)，並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。蒸發溶劑，而得標題化合物，使用之而無需進一步純化。

實例 59C

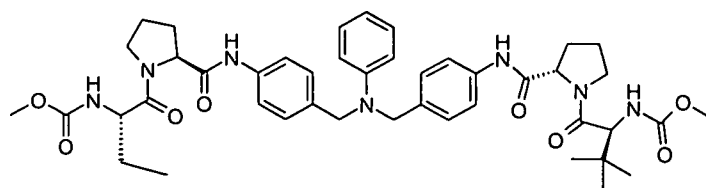
[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基}]]雙胺基甲酸甲基(3S)-四氫呋喃-3-基酯

於得自實例 10A 之產物 (0.025 克，0.037 毫莫耳) 在 DMSO (0.374 毫升) 中之溶液內，在室溫下，添加得自實例 59B 之產物 (0.011 克，0.045 毫莫耳)、HATU (0.017 克，0.045 毫莫耳) 及 Hunig 氏鹼 (0.033 毫升，0.187 毫莫耳)，並將混合物於室溫下攪拌 1 小時。將反應物以醋酸乙酯稀釋，且以飽和 NaHCO_3 、水及飽和 NaCl 洗滌。使有機物質以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發。使產物藉逆相層析法 (C18) 純化，以水中之 10-100% 乙腈 (0.1% TFA) 溶離，而得標題化合物，為 TFA 鹽 (0.032 克)。



[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲鹽基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-1-酮基-3-苯基丙烷-1,2-二基]}]雙胺基甲酸二甲酯

使得自實例 1D 之產物(0.030 克, 0.060 毫莫耳)接受實例 24E 中所述之程序, 以 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-苯基丙酸取代 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸, 而得標題化合物, 為 TFA 鹽(16 毫克)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.85-2.06 (m, 8H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.74 (dd, J=14.0, 10.1 Hz, 2H), 2.96 (dd, J=14.0, 3.7 Hz, 2H), 3.44 (s, 6H), 4.37-4.43 (m, 2H), 4.46 (dd, J=8.2, 4.2 Hz, 2H), 4.60 (s, 4H), 6.57 (t, J=6.9 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.07 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.17-7.22 (m, 6H), 7.26 (t, J=7.4 Hz, 4H), 7.30-7.33 (m, 4H), 7.48-7.55 (m, 6H), 9.95 (s, 2H); MS m/z 908.9 (M+H)⁺。



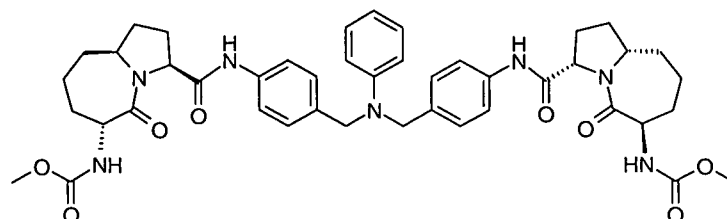
實例 62

N-(甲氧羰基)-3-甲基-L-異纈草胺鹽基-N-(4-[[[4-[(1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]丁鹽基}-L-脯胺鹽基)胺基]苄基}(苯基)胺基]甲

基}苯基)-L-脯胺鹽基

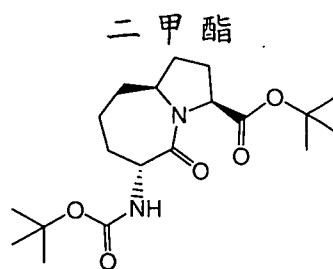
使得自實例 10A 之產物(0.028 克, 0.054 毫莫耳)接受實例 10B 中所述之程序, 以 (S)-2-(甲氧羰基胺基)丁酸取代 (R)-2-(二甲胺基)-2-苯基醋酸, 並將產物使用實例 1E 之 HPLC 條件純化, 而得標題化合物, 為 TFA 鹽(6.4 毫克)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.88-0.92 (m, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.52 (dd, J=14.5, 6.9 Hz, 1H), 1.65 (dd, J=14.0, 6.7 Hz, 1H), 1.81-2.04 (m, 8H), 2.09-2.18 (m, 2H),

3.52 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 4.14-4.23 (m, 2H), 4.40-4.46 (m, 2H), 4.59 (s, 4H), 6.57 (t, J=7.1 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.5 Hz, 4H), 7.50 (d, 4H), 9.95 (s, 1H), 9.99 (s, 1H); MS m/z 812.1 (M+H)⁺。



實例 63

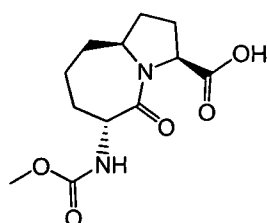
[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基 [(3S,6R,9aS)-5-酮基八氫-1H-吡咯并[1,2-a]一氮七園烯-3,6-二基}]]雙胺基甲酸



實例 63A

(3S,6R,9aS)-6-(第三-丁氧羰基胺基)-5-酮基八氫-1H-吡咯并[1,2-a]一氮七園烯-3-羧酸第三-丁酯

標題化合物係按照所述之程序製成 (Angiolini 等人 *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2571-2581)。



實例 63B

(3S,6R,9aS)-6-(甲氧羰基胺基)-5-酮基八氫-1H-吡咯并[1,2-a]一氮

七 圓 烯 -3-羧 酸

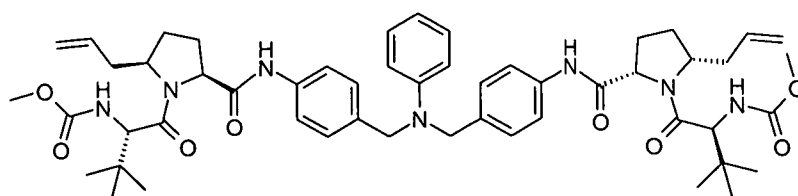
於得自實例 63A 之產物 (45 毫克, 0.122 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園 (0.2 毫升) 中之溶液內, 添加 1,4-二氧陸園中之 2N HCl (0.3 毫升, 1.2 毫莫耳)。將所形成之溶液在室溫下攪拌過夜, 然後於真空中濃縮。使殘留物溶於 H_2O (0.4 毫升) 中, 添加 NaHCO_3 (33 毫克, 0.39 毫莫耳), 並將所形成之混合物在 0°C 下攪拌, 同時逐滴添加氯甲酸甲酯 (0.012 毫升, 0.156 毫莫耳) 在 Et_2O (0.100 毫升) 中之溶液。將所形成之混合物在室溫下攪拌 3 小時, 然後於 0.2N HCl 水溶液與 CH_2Cl_2 之間作分液處理。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 而得標題化合物, 為固體 (33 毫克, 定量)。

實 例 63C

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基 [(3S,6R,9aS)-5-酮基八氫-1H-吡咯并 [1,2-a]—氮七圓烯-3,6-二基}]]雙胺基

甲 酸 二 甲 酯

使得自實例 1B 之產物 (10 毫克, 0.033 毫莫耳) 接受實例 24C 中所述之條件, 以得自實例 63B 之產物 (19 毫克, 0.070 毫莫耳) 取代 N-(第三-丁氧羰基)-L-脯胺酸, 而得標題化合物, 為 TFA 鹽 (10 毫克)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.51-1.86 (m, 14H), 1.90-2.01 (m, 4H), 2.02-2.11 (m, 2H), 3.55 (s, 6H), 3.96-4.04 (m, 2H), 4.14 (t, $J=5.95$ Hz, 2H), 4.44 (d, $J=9.46$ Hz, 2H), 4.59 (s, 4H), 6.57 (t, $J=7.10$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=7.93$ Hz, 2H), 7.07 (t, $J=7.86$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=8.54$ Hz, 4H), 7.44 (s, 2H), 7.52 (d, $J=8.55$ Hz, 4H), 9.99 (s, 2H); MS m/z 809 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。



實例 64

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲鹽基 [(2S,5R)-5-丙-2-烯-1-基四氫吡咯-2,1-二基][(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]]雙胺基甲酸二甲酯

實例 64A

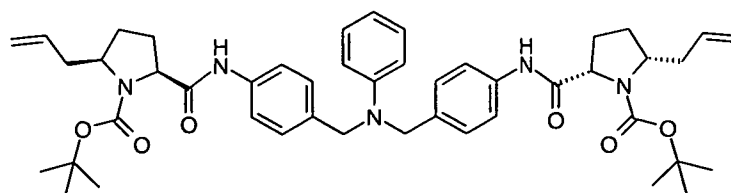
(2S,5R)-5-烯丙基四氫吡咯-1,2-二羧酸 1-第三-丁基 2-乙酯

標題化合物係按照所述之程序製成 (Zhang 等人 *Org. Lett.* 2002, 4, 4029-4032)。

實例 64B

(2S,5R)-5-烯丙基-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-羧酸

將得自實例 64A 之產物 (0.35 克, 1.24 毫莫耳) 在 MeOH (10 毫升) 中之溶液, 以 NaOH 之 3.0M 水溶液 (2.06 毫升, 6.18 毫莫耳) 處理, 並將所形成之混合物在室溫下攪拌 3 小時。添加 1N HCl 以調整至 pH 2, 於真空中移除 MeOH, 且將水層以 CH₂Cl₂ 萃取 (2x)。使合併之有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 而得標題化合物。



實例 64C

(2R,2'R,5S,5'S)-5,5'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(2-烯丙基四氫吡咯-1-羧酸)

第三-丁酯

使得自實例 1B 之產物 (119 毫克，0.392 毫莫耳) 接受實例 24C 中所述之程序，以得自實例 64B 之產物 (0.22 克，0.862 毫莫耳) 取代 N-(第三-丁氧羰基)-L-脯胺酸，而得標題化合物 (0.24 克，79%)。

實例 64D

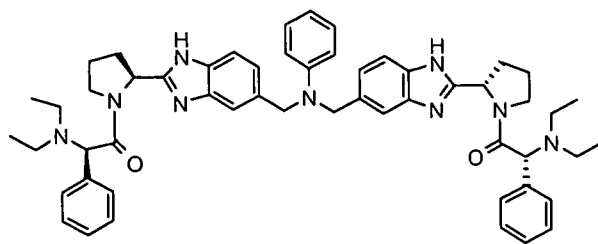
(2S,2'S,5R,5'R)-N,N'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))
雙(5-烯丙基四氫吡咯-2-羧醯胺)

使得自實例 64C 之產物 (0.24 克，0.31 毫莫耳) 接受實例 1D 中所述之條件，而得標題化合物 (0.17 克，95%)。

實例 64E

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基 [(2S,5R)-5-丙-2-烯-1-基四氫吡咯-2,1-二基][(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]]}雙胺基甲酸二甲酯

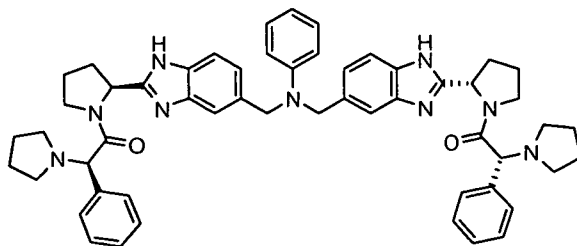
使得自實例 64D 之產物 (20 毫克，0.035 毫莫耳) 接受實例 24E 中所述之條件，以 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸取代 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸，而得標題化合物，為 TFA 鹽 (17 毫克)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.89-1.01 (m, 18H), 1.73-1.95 (m, 5H), 2.02-2.28 (m, 3H), 3.50-3.60 (m, 6H), 3.97-4.13 (m, 1H), 4.20 (d, J=9.46 Hz, 2H), 4.26-4.45 (m, 3H), 4.54-4.65 (m, 4H), 4.95-5.21 (m, 4H), 5.71-5.93 (m, 2H), 6.57 (t, J=7.25 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.24 Hz, 2H), 6.88-6.96 (m, J=9.61 Hz, 1H), 7.03-7.10 (m, 2H), 7.13-7.23 (m, 4H), 7.38 (d, J=9.46 Hz, 1H), 7.47-7.56 (m, 4H), 9.98 (s, 2H); MS (ESI) m/z 920.5 (M+H)⁺。



實例 65

N,N-雙 [(2-((2S)-1-[(2R)-2-(二乙胺基)-2-苯乙醯基]四氫吡咯-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基)甲基]苯胺

使得自實例 7E 之產物 (18 毫克, 0.037 毫莫耳) 接受實例 24E 中所述之程序, 以 (R)-2-(二乙胺基)-2-苯基醋酸鹽酸鹽取代 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸, 而得標題化合物, 為 TFA 鹽 (25 毫克)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.93-1.37 (m, 12H), 1.84-2.14 (m, 8H), 2.15-2.28 (m, 2H), 2.77-3.40 (m, 10H), 4.10-4.18 (m, 2H), 4.79-4.95 (m, 4H), 5.22 (dd, J=8.32, 2.37 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.54-6.85 (m, 4H), 6.99-7.18 (m, 3H), 7.23-7.40 (m, 1H), 9.64-9.86 (m, 2H); MS (ESI) m/z 870.6 (M+H)⁺。

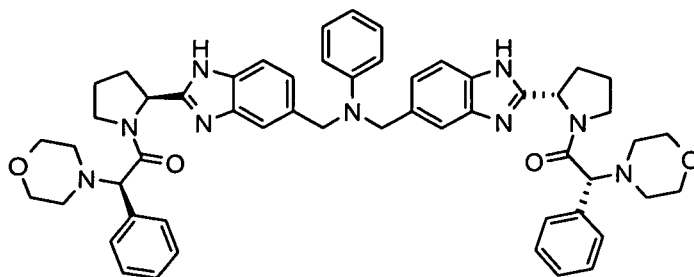


實例 66

N,N-雙 [(2-((2S)-1-[(2R)-2-苯基-2-(四氫吡咯-1-基)乙醯基]四氫吡咯-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基)甲基]苯胺

使實例 7E 之產物 (20 毫克, 0.041 毫莫耳) 接受實例 24E 中所述之程序, 以 (R)-2-苯基-2-(四氫吡咯-1-基)醋酸取代 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸, 而得標題化合物, 為 TFA 鹽 (14 毫克)。

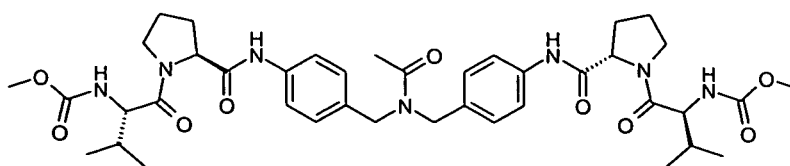
^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.22-1.29 (m, 3H), 1.87-1.96 (m, 9H), 1.99 (s, 2H), 2.01-2.10 (m, 7H), 2.18-2.28 (m, 3H), 2.95-3.04 (m, 5H), 4.03 (d, $J=8.7$ Hz, 5H), 4.92 (s, 4H), 5.49 (s, 3H), 6.75 (d, $J=8.1$ Hz, 3H), 7.08-7.17 (m, 3H), 7.39 (d, $J=8.4$ Hz, 3H), 7.57 (dd, $J=6.9, 2.7$ Hz, 8H), 7.61-7.67 (m, 5H), 7.70 (d, $J=8.4$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 866.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



實例 67

N,N-雙[(2-{(2S)-1-[(2R)-2-嗎福啉-4-基-2-苯乙醯基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-5-基)甲基]苯胺

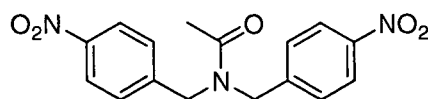
使實例 7E 之產物 (20 毫克, 0.041 毫莫耳) 接受實例 24E 中所述之程序, 以 (R)-2-嗎福啉基-2-苯基醋酸取代 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸, 而得標題化合物, 為 TFA 鹽 (17 毫克)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.91 (d, $J=2.6$ Hz, 4H), 2.02-2.11 (m, 7H), 2.23 (d, $J=6.6$ Hz, 4H), 3.04 (d, $J=7.2$ Hz, 6H), 4.90 (s, 7H), 5.30 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 3H), 5.49 (s, 3H), 6.61 (s, 2H), 6.74 (d, $J=8.2$ Hz, 4H), 7.07-7.14 (m, 3H), 7.37 (d, $J=8.2$ Hz, 3H), 7.53-7.59 (m, 11H), 7.59-7.64 (m, 6H), 7.68 (d, $J=8.4$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 898.6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



實例 68

[(乙醯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯

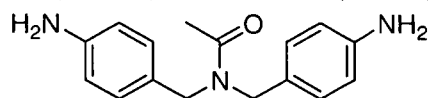
-2,1-二基 [(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]]雙胺基甲酸二甲酯



實例 68A

N,N-雙(4-硝基苄基)乙醯胺

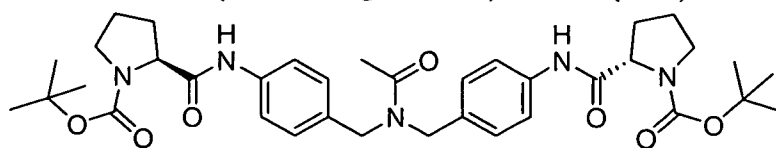
於雙(4-硝基苄基)胺(500 毫克，1.741 毫莫耳)在吡啶(9 毫升)中之溶液內，經由注射器慢慢添加醋酸酐(0.18 毫升，1.92 毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌 2 小時，並使反應物於真空中濃縮。使殘留物溶於甲苯中，且在真空中蒸發至乾涸。使殘留物溶於 19:1 EtOAc：甲醇中，以水與鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮，而得標題化合物(551 毫克，96%)。MS (APCI) m/z 330.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。



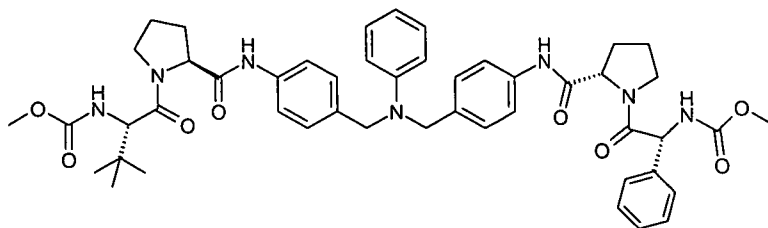
實例 68B

N,N-雙(4-胺基苄基)乙醯胺

將得自實例 68A 之產物(250 毫克，0.759 毫莫耳)、鐵粉(424 毫克，7.59 毫莫耳)及氯化銨(203 毫克，3.80 毫莫耳)在乙醇(1 毫升)、四氫呋喃(1 毫升)及水(0.250 毫升)中之混合物，於 80 °C 下加熱 18 小時。使混合物冷卻至室溫，過濾，以甲醇沖洗，並在真空中濃縮。使殘留物於 EtOAc 與 H_2O 之間作分液處理，且使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮，而得標題化合物(226 毫克，90%)。MS (ESI) m/z 269.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

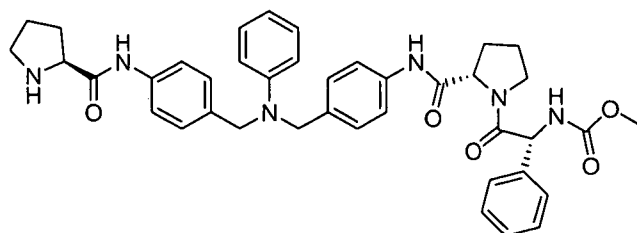


(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.50-7.59 (m, 4H), 10.04 (d, J=20.0 Hz, 2H) ; MS (ESI) m/z 778.4 (M+H)⁺ 。



實例 69

N-(甲氧羰基)-3-甲基-L-異纈草胺鹽基-N-(4-[[[4-[(1-[(2R)-2-[(甲
氧羰基)胺基]-2-苯乙鹽基]-L-脯胺鹽基)胺基]苄基](苯基)胺
基]甲基}苯基)-L-脯胺鹽基



實例 69A

R-2-酮基-1-苯基-2-((S)-2-(4-((苯基(4-((S)-四氫吡咯-2-羧鹽胺基)
苄基)胺基)甲基)苯胺甲鹽基)四氫吡咯-1-基)乙基胺基

甲酸甲酯

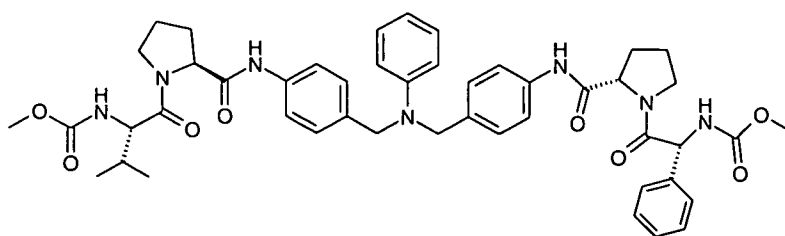
於得自實例 1D 之產物 (1.198 克，2.408 毫莫耳) 在 DMSO (24 毫升) 中之溶液內，添加 R-2-(甲氧羰基胺基)-2-苯基醋酸 (0.403 克，1.926 毫莫耳)、HATU (0.732 克，1.926 毫莫耳) 及 Hunig 氏鹼 (0.673 毫升，3.85 毫莫耳)，並將所形成之混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物倒入水中，獲得無色沉澱物，將其過濾，且以水洗滌。使固體溶於 CH₂Cl₂ 中，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析純化，使用 0-8% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中之溶劑梯度液，

而得標題化合物(0.387 克，24%)。

實例 69B

N-(甲氧羰基)-3-甲基-L-異纈草胺鹽基-N-(4-[[[4-[(1-{(2R)-2-[(甲氧羰基)胺基]-2-苯乙鹽基}-L-脯胺鹽基)胺基]苺基}-(苯基)胺基]甲基}苯基)-L-脯胺鹽基

使得自實例 69A 之產物(0.031 克，0.045 毫莫耳)接受實例 10B 中所述之程序，以(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸取代(R)-2-(二甲胺基)-2-苯基醋酸，而得標題化合物(11 毫克，28%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.96 (s, 9H), 1.80-2.05 (m, 8H), 2.10-2.18 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.60-3.68 (m, 1H), 3.74-3.85 (m, 2H), 4.21 (d, J=8.9 Hz, 2H), 4.37 (dd, J=8.1, 3.4 Hz, 1H), 4.44 (dd, J=8.2, 5.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 4H), 6.57 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.15-7.21 (m, 4H), 7.29-7.42 (m, 5H), 7.48-7.56 (m, 4H), 7.69 (d, J=7.8 Hz, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.99 (s, 1H); MS m/z 860.8 (M+H)⁺。

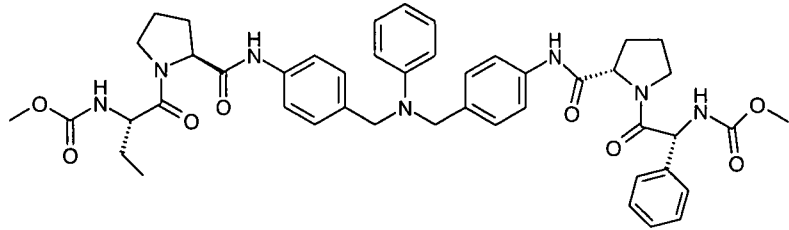


實例 70

N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺鹽基-N-(4-[[[4-[(1-{(2R)-2-[(甲氧羰基)胺基]-2-苯乙鹽基}-L-脯胺鹽基)胺基]苺基}-(苯基)胺基]甲基}苯基)-L-脯胺鹽基

使得自實例 69A 之產物(0.031 克，0.045 毫莫耳)接受實例 10B 中所述之程序，以(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸取代

(R)-2-(二甲胺基)-2-苯基醋酸，而得標題化合物(0.0135克，36%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.88 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.80-2.05 (m, 8H), 2.09-2.20 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.57-3.67 (m, 2H), 3.76-3.86 (m, 2H), 4.02 (t, J=8.5 Hz, 2H), 4.37 (dd, J=8.1, 3.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, J=8.2, 4.8 Hz, 1H), 4.59 (s, 4H), 6.57 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.04-7.10 (m, 2H), 7.15-7.21 (m, 4H), 7.29-7.42 (m, 5H), 7.48-7.57 (m, 4H), 7.69 (d, J=7.9 Hz, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.98 (s, 1H); MS m/z 846.3 (M+H)⁺。

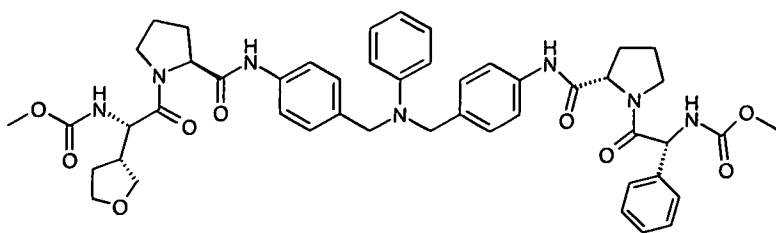


實例 71

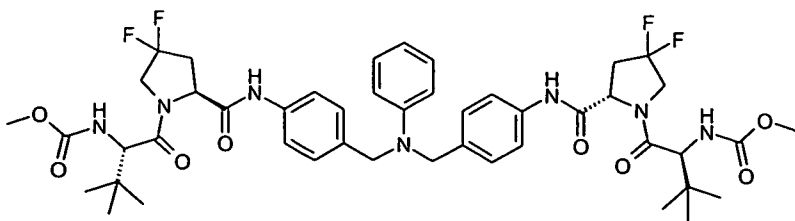
{(1R)-2-[(2S)-2-{[4-({[4-({[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]丁醯基}四氫吡咯-2-基]羰基)胺基)苄基](苯基)胺基}甲基)苯基]胺甲醯基}四氫吡咯-1-基]-2-酮基-1-苯基乙基}胺基甲酸甲酯

使得自實例 69A 之產物(0.031克，0.045毫莫耳)接受實例 10B 中所述之程序，以(S)-2-(甲氧羰基胺基)丁酸取代(R)-2-(二甲胺基)-2-苯基醋酸，而得標題化合物(0.0126克，34%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.90 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.46-1.58 (m, 1H), 1.61-1.71 (m, 1H), 1.73-2.05 (m, 8H), 2.07-2.20 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.56-3.64 (m, 2H), 3.69-3.76 (m, 1H), 3.77-3.84 (m, 1H), 4.14-4.21 (m, 1H), 4.37 (dd, J=8.2, 3.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, J=8.1, 4.6 Hz, 1H), 4.59 (s, 4H), 6.57 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.18 (dd, J=8.5, 5.9 Hz, 4H), 7.29-7.42 (m, 5H), 7.48-7.56 (m, 4H), 7.69

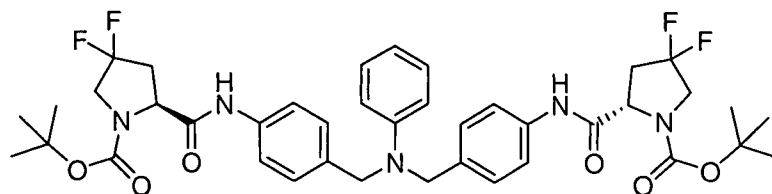
使得自實例 69A 之產物 (0.031 克，0.045 毫莫耳) 接受實例 10B 中所述之程序，以 (S)-2-(甲氧羰基氨基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基) 醋酸取代 (R)-2-(二甲氨基)-2-苯基醋酸，而得標題化合物 (0.0219 克，55%)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.21-1.29 (m, 4H), 1.69-1.80 (m, 2H), 1.81-2.05 (m, 8H), 2.11-2.20 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.58-3.71 (m, 2H), 3.71-3.89 (m, 2H), 4.23 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J=8.1, 3.2$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J=8.2, 4.7$ Hz, 1H), 4.60 (s, 4H), 6.57 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.18 (dd, $J=8.6, 3.4$ Hz, 3H), 7.32-7.42 (m, 5H), 7.53 (dd, $J=13.5, 8.5$ Hz, 4H), 7.61 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.98 (s, 1H); MS m/z 874.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



實例 73

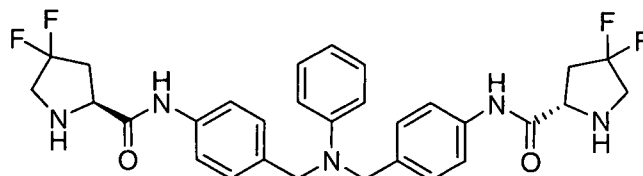


[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲鹽基[(2S)-4,4-二氟四
氫吡咯-2,1-二基][(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基}]]雙胺
基甲酸二甲酯



實例 73A

(5S,5'S)-5,5'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二
基))雙(酮基亞甲基)雙(3,3-二氟四氫吡咯-1-羧酸)第三-丁酯
得自實例 1B 之產物與 N-BOC-4,4-二氟-L-脯胺酸 (Aldrich) 係
使用實例 41 中所述之方法進行，提供 457 毫克 (87%) 標題化合
物。MS (ESI; M+H) m/z = 770。



實例 73B

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))雙(4,4-
二氟四氫吡咯-2-羧鹽胺)

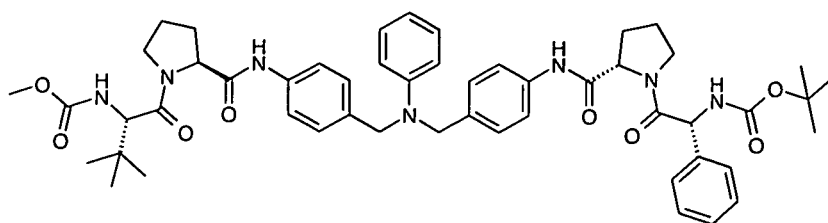
得自實例 73A 之產物係使用實例 47B 中所述之方法進行，
提供 236 毫克 (70%) 標題化合物。MS (DCI; M+H) m/z = 570。

實例 73C

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲鹽基[(2S)-4,4-二氟四
氫吡咯-2,1-二基][(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基}]]雙胺
基甲酸二甲酯

得自實例 73B 之產物與 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁

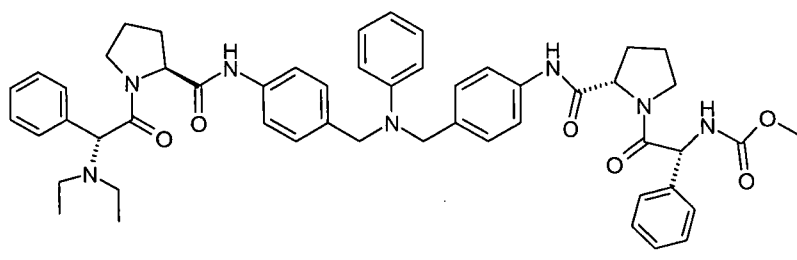
酸 (DeGussa) 係使用 實例 41 中所述之方法進行，提供 35 毫克 (9%) 標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0.97 (s, 18H) 2.37-2.50 (m, 2H) 2.78-2.85 (m, 2H) 3.54 (s, 6H) 4.00-4.20 (m, 4H) 4.28-4.39 (m, 2H) 4.59 (br s, 4H) 4.64 (t, J=8.02 Hz, 2H) 6.57 (t, J=7.21 Hz, 1H) 6.65 (d, J=8.24 Hz, 2H) 7.07 (t, J=7.92 Hz, 2H) 7.19 (d, J=8.57 Hz, 4H) 7.29 (d, J=8.13 Hz, 2H) 7.50 (d, J=8.57 Hz, 4H) 10.13 (s, 2H)。



實例 74

N-(甲氧羰基)-3-甲基-L-異纈草胺鹽基-N-(4-[[[4-[(1-{(2R)-2-[(第三-丁氧羰基)胺基]-2-苯乙鹽基]-L-脯胺鹽基)胺基]苄基}(苯基)胺基]甲基}苯基)-L-脯胺鹽基

使實例 10A 之產物 (150 毫克，0.224 毫莫耳) 接受實例 10B 中所述之程序，以 (R)-2-(第三-丁氧羰基胺基)-2-苯基醋酸 (62.0 毫克，0.247 毫莫耳) 取代 (R)-2-(二甲胺基)-2-苯基醋酸，而得標題化合物 (145 毫克，71%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.94-0.99 (m, 8H), 1.32-1.38 (m, 9H), 1.76 (d, J=4.1 Hz, 1H), 1.82-1.91 (m, 3H), 1.93-2.02 (m, 3H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.69 (s, 4H), 3.17 (d, J=5.2 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.63 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.78 (dd, J=9.6, 6.4 Hz, 2H), 4.11 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.21 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.37 (dd, J=7.9, 3.1 Hz, 1H), 4.44 (dd, J=8.1, 5.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 4H), 6.57 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.04-7.11 (m, 3H), 7.18 (dd, J=8.5, 3.2 Hz, 4H), 7.34-7.40 (m, 4H), 7.52 (dd, J=9.9, 8.7 Hz, 4H), 10.00 (s, 1H); MS (ESI) m/z 902.8 (M+H)⁺。

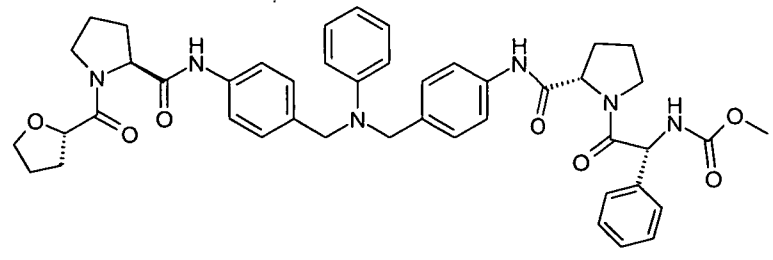


實例 75

[(1R)-2-[(2S)-2-[(4-[[{4-[(2S)-1-[(2R)-2-(二乙胺基)-2-苯乙醯基]四氫吡咯-2-基}羰基)胺基]苄基}(苯基)胺基]甲基}苯基)胺甲醯基]四氫吡咯-1-基]-2-酮基-1-苯基乙基]胺基甲酸甲酯

使得自實例 69A 之產物 (0.033 克，0.048 毫莫耳) 接受實例 10B 中所述之程序，以 (R)-2-(二乙胺基)-2-苯基醋酸取代 (R)-2-(二甲胺基)-2-苯基醋酸，而得標題化合物 (0.0238 克，57%)。

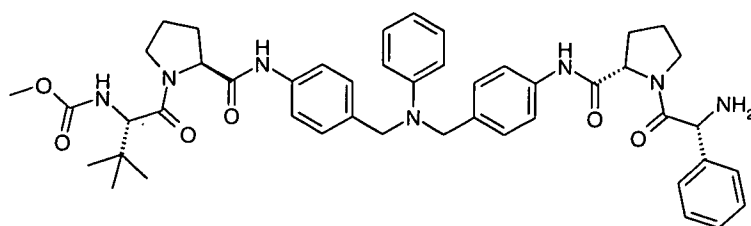
¹H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.89 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.07 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.21-1.33 (m, 4H), 1.74-2.03 (m, 8H), 2.05-2.19 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.97-4.04 (m, 1H), 4.35-4.44 (m, 2H), 4.61 (s, 4H), 5.43-5.52 (m, 2H), 6.58 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.20 (t, J=8.3 Hz, 4H), 7.33-7.42 (m, 6H), 7.49-7.58 (m, 6H), 7.66-7.71 (m, 2H), 9.84 (s, 1H), 10.16 (s, 1H); MS m/z 878.3 (M+H)⁺。



實例 76

{(1R)-2-酮基-1-苯基-2-[(2S)-2-({4-[(苯基 {4-[(2S)-1-[(2S)-四氫呋喃-2-基羰基]四氫吡咯-2-基}羰基)胺基]苄基}胺基)甲基}苯基)胺甲醯基)四氫吡咯-1-基]乙基}胺基甲酸甲酯

使得自實例 69A 之產物 (0.032 克，0.046 毫莫耳) 接受實例 10B 中所述之程序，以 (S)-四氫呋喃-2-羧酸取代 (R)-2-(二甲胺基)-2-苯基醋酸，而得標題化合物 (0.0244 克，66%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.72-2.16 (m, 12H), 3.53 (s, 3H), 3.58-3.84 (m, 4H), 4.31-4.45 (m, 2H), 6.57 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.03-7.12 (m, 2H), 7.18 (dd, J=8.3, 4.6 Hz, 4H), 7.32-7.42 (m, 5H), 7.47-7.58 (m, 4H), 7.68 (d, J=7.9 Hz, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.96 (s, 1H); MS m/z 787.2 (M+H)⁺。

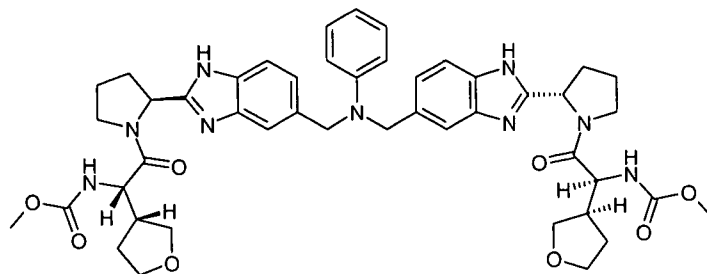


實例 77

N-(甲氧羰基)-3-甲基-L-異纈草胺鹽基-N-[4-({[4-({[1-[(2R)-2-胺基-2-苯乙鹽基]-L-脯胺鹽基}胺基)苄基](苯基)胺基}甲基)苯基]-L-脯胺鹽基

於得自實例 74 之產物 (136.1 毫克，0.151 毫莫耳) 在 CH₂Cl₂ (0.2 毫升) 中之溶液內添加三氟醋酸 (0.20 毫升)。將混合物在室溫下攪拌，並於真空中濃縮。使粗產物於 CH₂Cl₂ 與飽和 NaHCO₃ 水溶液之間作分液處理，且使有機層脫水乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，及在真空中濃縮，而得標題化合物 (115 毫克，94%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.96 (s, 8H), 1.53 (s, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.82-1.91 (m, 3H), 1.99 (s, 2H), 2.15 (s, 1H), 2.69 (s, 2H), 2.84 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.63 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 4.21 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.41-4.47 (m, 2H), 4.60 (s, 4H), 5.29 (s, 1H), 6.57 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.66 (d,

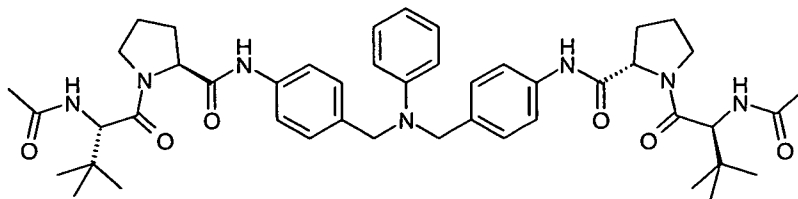
$J=8.2$ Hz, 2H), 7.05-7.11 (m, 3H), 7.19 (t, $J=8.3$ Hz, 4H), 7.42-7.49 (m, 4H), 7.53 (dd, $J=12.8, 8.5$ Hz, 5H), 10.00 (s, 1H), 10.09 (s, 1H); MS (ESI) m/z 802.5 ($M+H$)⁺。



實例 78

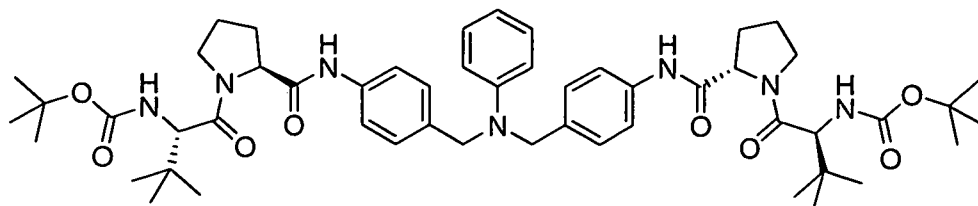
{(苯亞胺基)雙[甲烷二基-1H-苯并咪唑-5,2-二基(2S)四氫吡咯-2,1-二基{(1S)-2-酮基-1-[(3R)-四氫呋喃-3-基]乙烷-2,1-二基}]}雙
胺基甲酸二甲酯

使得自實例 7E 之產物 (17 毫克, 0.035 毫莫耳) 接受實例 2 中所述之程序, 以 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基) 醋酸 (14.75 毫克, 0.073 毫莫耳) 取代 (R)-2-(二甲胺基)-2-苯基醋酸, 而得標題化合物 (10 毫克, 34%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.80-0.87 (m, 1H), 1.19-1.30 (m, 6H), 1.63 (s, 2H), 1.73 (d, $J=12.9$ Hz, 2H), 1.96 (s, 3H), 2.10 (s, 2H), 2.17 (s, 1H), 3.39-3.47 (m, 3H), 3.52-3.57 (m, 7H), 3.61 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 3.70 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 4.75 (d, $J=10.1$ Hz, 3H), 5.12 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.72 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.01-7.09 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.44 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 12.00 (s, 2H); MS (ESI) m/z 862.4 ($M+H$)⁺。



實例 79

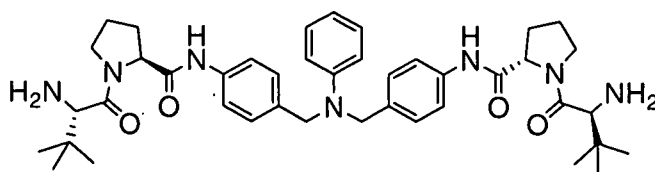
(2S,2'S)-N,N'-[(苯亞胺基)雙(甲烷二基苯-4,1-二基)]雙{1-[(2S)-2-(乙醯胺基)-3,3-二甲基丁醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}



實例 79A

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(3,3-二甲基-1-酮基丁烷-2,1-二基)二胺基甲酸第三-丁酯

實例 1D 之產物 (1.0 克，2.01 毫莫耳) 與 (S)-2-(第三-丁氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸 (1.02 克，4.42 毫莫耳) 係按實例 25B 進行，而得 1.46 克 (76%) 標題化合物，為灰白色固體。



實例 79B

(S,2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))雙(1-((S)-2-胺基-3,3-二甲基丁醯基)四氫吡咯-2-羧醯胺)

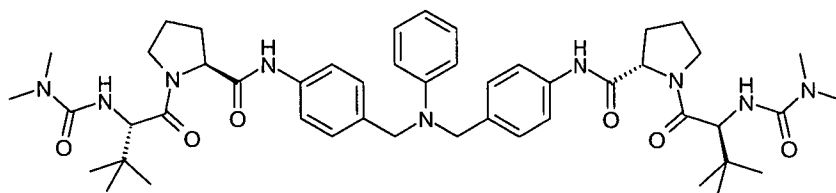
在環境溫度下，使得自實例 79A 之產物 (1.44 克，1.56 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (10 毫升) 中，並以三氟醋酸 (5 毫升) 處理。3 小時後，使溶液濃縮，溶於氯仿中之 25% 異丙醇內，且以 10% 碳酸氫鈉溶液洗滌。使有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮至乾涸，而得標題化合物，為白色固體。

實例 79C

(2S,2'S)-N,N'-[(苯亞胺基)雙(甲烷二基苯-4,1-二基)]雙

{1-[(2S)-2-(乙 醯 胺 基)-3,3-二 甲 基 丁 醯 基]四 氫 吡 咯-2-羧 醯 胺}

在環境溫度下，使得自實例 79B 之產物 (0.03 克，0.041 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (1.5 毫升) 中，並以 DMAP (0.012 克，0.10 毫莫耳)，接著以醋酸酐 (0.009 毫升，0.091 毫莫耳) 處理，且攪拌 2 小時。使溶液濃縮，並藉 combi-急驟式 12 克管柱純化，以二氯甲烷中之 0-4% 甲醇溶離，而得 0.025 克 (75%) 標題化合物，為白色固體。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.95 (s, 18H) 1.79-1.90 (m, 10H) 1.90-2.00 (m, 2H) 2.07-2.19 (m, 2H) 3.59-3.67 (m, 2H) 3.73-3.82 (m, 2H) 4.41 (dd, J=8.32, 5.26 Hz, 2H) 4.51 (d, J=9.00 Hz, 2H) 4.57 (s, 4H) 6.55 (t, J=7.25 Hz, 1H) 6.64 (d, J=8.09 Hz, 2H) 7.03-7.10 (m, 2H) 7.16 (d, J=8.54 Hz, 4H) 7.50 (d, J=8.54 Hz, 4H) 7.87 (d, J=9.00 Hz, 2H) 9.97 (s, 2H); MS ESI-m/z 806.6。

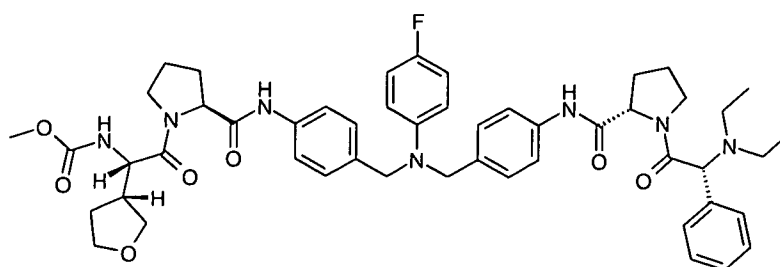


實例 80

(2S,2'S)-N,N'-[(苯亞胺基)雙(甲烷二基苯-4,1-二基)]雙(1-{(2S)-2-[(二甲基胺甲醯基)胺基]-3,3-二甲基丁醯基}四氫吡咯-2-羧醯胺)

在環境溫度下，使得自實例 79B 之產物 (0.045 克，(0.062 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (2 毫升) 中，並以二異丙基胺 (0.065 毫升，0.37 毫莫耳)，接著以氯化二甲基胺甲鹽 (0.013 毫升，0.14 毫莫耳) 處理，且攪拌 3 天。使溶液在乾燥下濃縮，及藉 combi-急驟式 12 克矽膠管柱純化，以二氯甲烷中之 0-10% 甲醇溶

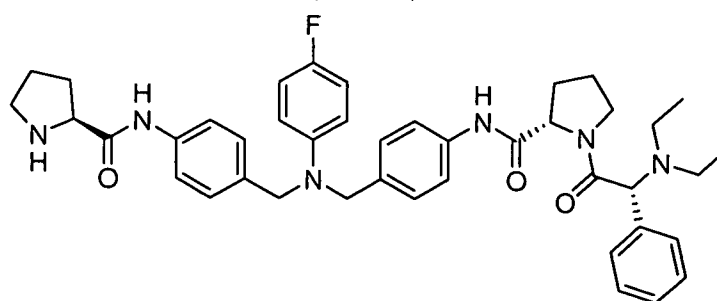
離，而得 0.031 克 (58%) 標題化合物，為白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.95 (s, 18H) 1.79-1.90 (m, 4H) 1.92-2.04 (m, 2H) 2.08-2.18 (m, 2H) 2.79 (s, 12H) 3.55-3.66 (m, 2H) 3.77-3.86 (m, 2H) 4.35 (d, J=9.11 Hz, 2H) 4.40 (dd, J=8.08, 5.69 Hz, 2H) 4.57 (s, 4H) 5.36 (d, J=9.11 Hz, 2H) 6.55 (t, J=7.26 Hz, 1H) 6.64 (d, J=8.35 Hz, 2H) 7.05 (t, J=7.92 Hz, 2H) 7.16 (d, J=8.46 Hz, 4H) 7.49 (d, J=8.46 Hz, 4H) 9.98 (s, 2H); MS ESI-m/z 864.6。



實例 81

{(1S)-2-{(2S)-2-[(4-{[4-[(2S)-1-[(2R)-2-(二乙胺基)-2-苯乙醯基]四氫吡咯-2-基]羰基)胺基]苄基}(4-氟苯基)胺基]甲基}苯基)胺甲醯基]四氫吡咯-1-基}-2-酮基-1-[(3R)-四氫呋喃-3-基]乙基}胺

基甲酸甲酯



實例 81A

(S)-1-((R)-2-(二乙胺基)-2-苯乙醯基)-N-(4-(((4-氟苯基)(4-((S)-四氫吡咯-2-羧醯胺基)苄基)胺基)甲基)苯基)四氫吡咯-2-羧醯胺

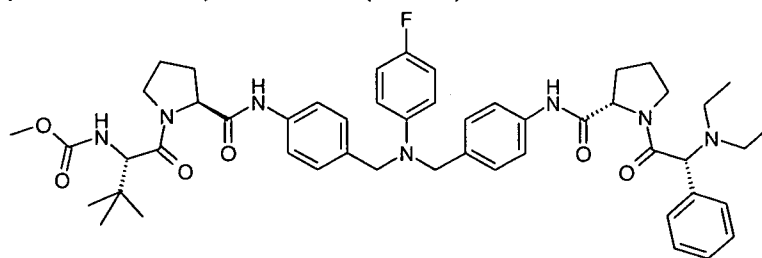
於環境溫度下，將得自實例 13D 之產物 (0.428 克，0.83 毫莫

耳)與(R)-2-(二乙胺基)-2-苯基醋酸(0.138克, 0.664毫莫耳)在二甲亞砜(8毫升)中合併,並以二異丙基乙胺(0.26毫升, 1.49毫莫耳),接著以HATU(0.252克, 0.664毫莫耳)處理。一小時後,將溶液以水稀釋,且濾出產物,及藉combi-急驟式24克管柱純化,以二氯甲烷中之0-10%甲醇溶離,而得0.159克(27%)標題化合物,為白色固體。

實例 81B

{(1S)-2-[(2S)-2-[(4-[[4-[(2S)-1-[(2R)-2-(二乙胺基)-2-苯乙醯基]四氫吡咯-2-基]羰基)胺基]苄基}(4-氟苯基)胺基]甲基}苯基)胺甲醯基]四氫吡咯-1-基}-2-酮基-1-[(3R)-四氫呋喃-3-基]乙基}胺基甲酸甲酯

得自實例 81A 之產物(0.042克, 0.060毫莫耳)與(S)-2-(甲氧羰基胺基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基)醋酸(0.013克, 0.066毫莫耳)係按實例 81A 進行,而得0.033克(62%)標題化合物,為灰白色固體。MS (AA, ELSD+) m/z 890 (M+H)⁺。

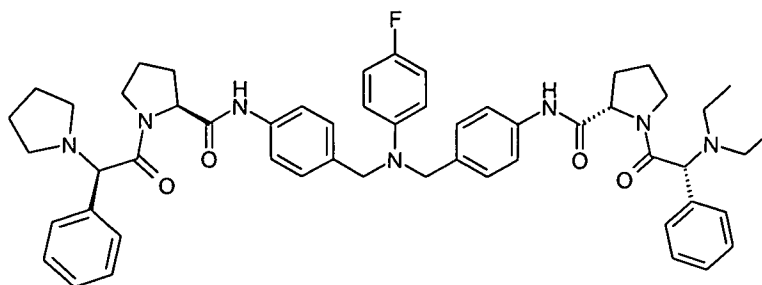


實例 82

N-(甲氧羰基)-3-甲基-L-異纈草胺醯基-N-[4-({[4-({1-[(2R)-2-(二乙胺基)-2-苯乙醯基]-L-脯胺醯基}胺基)苄基](4-氟苯基)胺基}甲基)苯基]-L-脯胺醯胺

得自實例 81A 之產物(0.042克, 0.060毫莫耳)與(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸(0.013克, 0.066毫莫耳)係按實例 81A

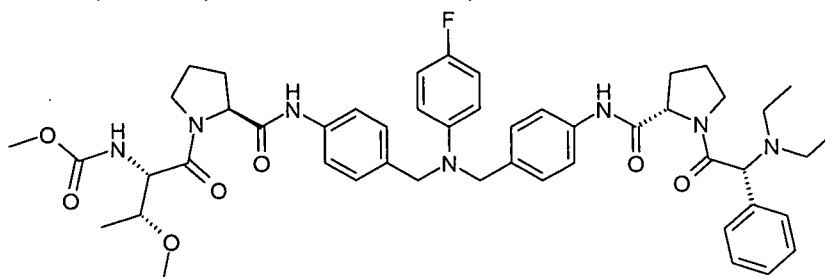
進行，而得 0.031 克 (59%) 標題化合物，為灰白色固體。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.88 (t, J=7.10 Hz, 6H) 0.95 (s, 9H) 1.76-1.89 (m, 4H) 1.93-2.00 (m, 2H) 2.02-2.10 (m, 1H) 2.10-2.18 (m, 1H) 2.40-2.47 (m, 2H) 2.56-2.65 (m, 2H) 3.52 (s, 3H) 3.61 (dd, J=17.24, 7.48 Hz, 2H) 3.73-3.80 (m, 2H) 4.20 (d, J=9.00 Hz, 1H) 4.37 (dd, J=7.93, 4.27 Hz, 1H) 4.42 (dd, J=7.78, 5.19 Hz, 1H) 4.54 (s, 4H) 4.66 (s, 1H) 6.63 (dd, J=9.31, 4.43 Hz, 2H) 6.90 (t, J=8.85 Hz, 2H) 7.07 (d, J=8.85 Hz, 1H) 7.17 (dd, J=8.47, 3.89 Hz, 4H) 7.26 (t, J=7.17 Hz, 1H) 7.32 (t, J=7.40 Hz, 2H) 7.39 (d, J=7.17 Hz, 2H) 7.50 (dd, J=8.39, 6.10 Hz, 4H) 9.95 (s, 1H) 9.99 (s, 1H); MS ESI+ m/z 876.5。



實例 83

(2S)-1-[(2R)-2-(二乙胺基)-2-苯乙醯基]-N-(4-[[4-氟苯基]4-[[[(2S)-1-[(2R)-2-苯基-2-四氫吡咯-1-基乙醯基]四氫吡咯-2-基]羰基)胺基]苄基]胺基]甲基}苯基)四氫吡咯-2-羧醯胺
得自實例 81A 之產物 (0.032 克，0.045 毫莫耳) 與 (R)-2-苯基-2-(四氫吡咯-1-基)醋酸 (0.010 克，0.05 毫莫耳) 係按實例 81A 進行，而得 0.015 克 (37%) 標題化合物，為灰白色固體。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.89 (t, J=7.10 Hz, 6H) 1.56-1.66 (m, 4H) 1.74-1.88 (m, 4H) 1.94-2.09 (m, 4H) 2.29-2.34 (m, 2H) 2.57-2.62 (m, 4H) 3.36-3.50 (m, 4H) 3.75-3.88 (m, 2H) 4.21 (s, 1H) 4.31 (dd, J=7.93, 4.27 Hz,

¹H) 4.38 (dd, J=8.16, 4.50 Hz, 1H) 4.57 (s, 4H) 4.68 (s, 1H) 6.65 (dd, J=9.31, 4.43 Hz, 2H) 6.92 (t, J=8.93 Hz, 2H) 7.19 (d, J=8.24 Hz, 4H) 7.26-7.30 (m, 2H) 7.31-7.36 (m, 4H) 7.40 (d, J=7.17 Hz, 2H) 7.46 (d, J=6.87 Hz, 2H) 7.53 (d, J=8.24 Hz, 4H) 9.96 (d, J=5.34 Hz, 2H) ; MS ESI-m/z 890.5 。

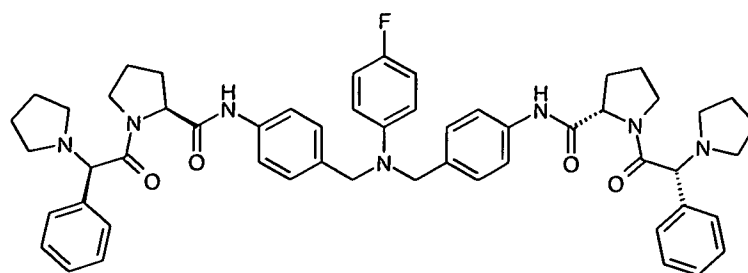


實例 84

N-(甲氧羰基)-O-甲基-L-羥丁胺鹽基-N-[4-({[4-({1-[(2R)-2-(二乙胺基)-2-苯乙鹽基]-L-脯胺鹽基}胺基)苄基](4-氟苯基)胺基}甲基)苯基]-L-脯胺鹽基

得自實例 81A 之產物 (0.038 克，0.054 毫莫耳) 與 (2S,3R)-3-甲氧基-2-(甲氧羰基胺基)丁酸 (0.011 克，0.059 毫莫耳) 係按實例 81A 進行，而得 0.019 克 (40%) 標題化合物，為灰白色固體。

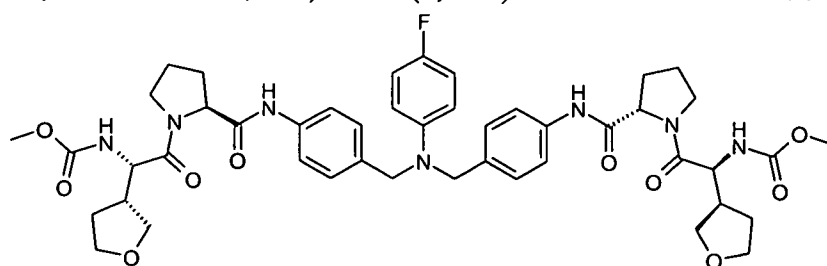
¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.89 (t, J=7.10 Hz, 3H) 1.07 (t, J=7.17 Hz, 2H) 1.13 (d, J=6.26 Hz, 3H) 1.28 (t, J=7.25 Hz, 1H) 1.76-1.92 (m, 4H) 1.94-2.05 (m, 2H) 2.07-2.23 (m, 2H) 2.39-2.46 (m, 2H) 2.57-2.63 (m, 2H) 3.24 (s, 3H) 3.34-3.42 (m, 1H) 3.43-3.50 (m, 1H) 3.53 (s, 3H) 3.63-3.70 (m, 1H) 3.75-3.87 (m, 2H) 3.97-4.03 (m, 1H) 4.26 (t, J=7.78 Hz, 1H) 4.36-4.46 (m, 2H) 4.56 (s, 4H) 4.67 (s, 1H) 6.64 (dd, J=9.31, 4.43 Hz, 2H) 6.89-6.95 (m, 2H) 7.16-7.22 (m, 4H) 7.28 (t, J=7.17 Hz, 1H) 7.33 (t, J=7.40 Hz, 2H) 7.40 (d, J=7.17 Hz, 1H) 7.49-7.57 (m, 4H) 7.66-7.70 (m, 1H) 9.96 (d, J=7.02 Hz, 2H) ; MS ESI-m/z 876.5 。



實例 85

(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}雙
{1-[(2R)-2-苯基-2-四氫吡咯-1-基乙醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}

得自實例 13D 之產物 (0.10 克, 0.19 毫莫耳) 與 (R)-2-苯基-2-(四氫吡咯-1-基)醋酸 (0.088 克, 0.43 毫莫耳) 係按實例 25B 進行, 而得 0.098 克 (57%) 標題化合物, 為灰白色固體。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.62 (s, 8H) 1.76-1.86 (m, 6H) 1.94-2.06 (m, 6H) 2.28-2.43 (m, 4H) 3.42-3.49 (m, 2H) 3.81-3.89 (m, 2H) 4.21 (s, 2H) 4.31 (dd, J=7.86, 4.20 Hz, 2H) 4.57 (s, 4H) 6.65 (dd, J=9.31, 4.43 Hz, 2H) 6.92 (t, J=8.85 Hz, 2H) 7.19 (d, J=8.54 Hz, 4H) 7.26-7.37 (m, 6H) 7.46 (d, J=7.02 Hz, 4H) 7.52 (d, J=8.54 Hz, 4H) 9.96 (s, 2H); MS ESI-m/z 888.6 (M-H)⁻。

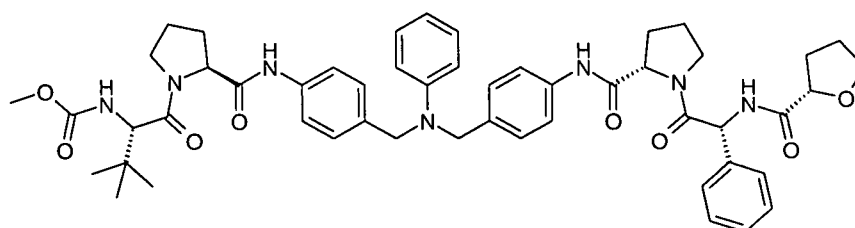


實例 86

{[(4-氟苯基)亞胺基]雙[甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四
氫吡咯-2,1-二基{(1S)-2-酮基-1-[(3R)-四氫呋喃-3-基]乙烷-2,1-二
基}]]雙胺基甲酸二甲酯

得自實例 13D 之產物 (0.03 克, 0.058 毫莫耳) 與 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基)醋酸 (0.026 克, 0.128 毫莫耳) 係

按實例 25B 進行，而得 0.040 克 (78%) 標題化合物，為灰白色固體。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.71 (dt, J=20.07, 7.21 Hz, 2H) 1.82-1.94 (m, 6H) 1.96-2.05 (m, 2H) 2.10-2.21 (m, 2H) 2.37-2.45 (m, 2H) 3.41-3.47 (m, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.58-3.70 (m, 6H) 3.71-3.79 (m, 2H) 3.85 (ddd, J=9.57, 6.71, 6.60 Hz, 2H) 4.20-4.26 (m, 2H) 4.43 (dd, J=8.16, 4.65 Hz, 2H) 4.55 (s, 4H) 6.63 (dd, J=9.31, 4.43 Hz, 2H) 6.91 (t, J=8.93 Hz, 2H) 7.17 (d, J=8.70 Hz, 4H) 7.51 (d, J=8.54 Hz, 4H) 7.61 (d, J=7.93 Hz, 2H) 9.98 (s, 2H); MS ESI-m/z 884 (M-H)⁻。

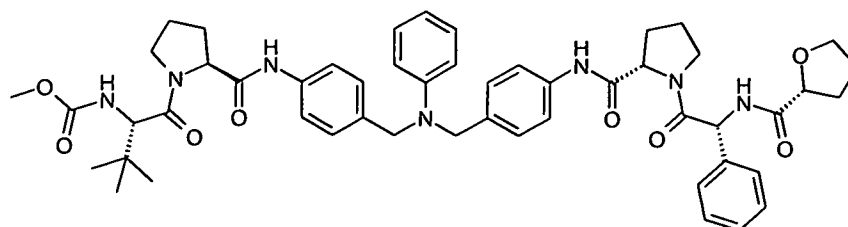


實例 87

N-(甲氧羰基)-3-甲基-L-異纈草胺鹽基-N-[4-({苯基[4-({1-[(2R)-2-苯基-2-[(2S)-四氫呋喃-2-基羰基]胺基}乙鹽基]-L-脯胺鹽基}胺基)苄基]胺基}甲基)苯基]-L-脯胺鹽基

使得自實例 77 之產物 (20 毫克，0.025 毫莫耳) 接受實例 10B 中所述之程序，以 (S)-(-)-2-四氫呋喃甲酸 (3 微升，0.031 毫莫耳) 取代 (R)-2-(二甲胺基)-2-苯基醋酸，而得標題化合物 (21 毫克，94%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.96 (s, 8H), 1.22-1.27 (m, 3H), 1.73-1.82 (m, 3H), 1.82-1.90 (m, 3H), 1.94-2.03 (m, 2H), 2.09 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.71-3.80 (m, 2H), 3.82-3.89 (m, 2H), 4.19-4.25 (m, 2H), 4.38 (dd, J=8.5, 3.1 Hz, 1H), 4.44 (dd, J=8.0, 5.3 Hz, 1H), 4.60 (s, 4H), 5.65 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.57 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.05-7.11 (m, 3H), 7.18 (dd, J=8.5, 5.2 Hz, 4H), 7.33 (dd, J=5.7, 3.0 Hz,

1H), 7.37-7.41 (m, 3H), 7.49-7.56 (m, 4H), 8.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 10.00 (s, 1H); MS (ESI) m/z 900.4 (M+H)⁺。

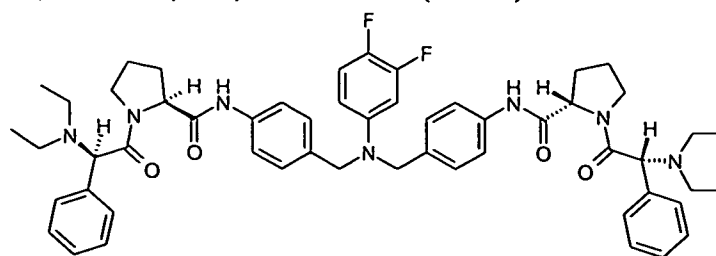


實例 88

N-(甲氧羰基)-3-甲基-L-異缬氨酸鹽基-N-[4-({苯基[4-({1-[(2R)-2-苯基-2-[(2R)-四氫呋喃-2-基羰基]胺基}乙鹽基]-L-脯氨酸鹽基}

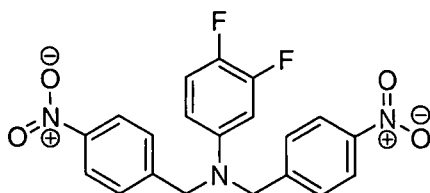
胺基)苄基]胺基}甲基)苯基]-L-脯氨酸鹽基

使得自實例 77 之產物 (20 毫克, 0.025 毫莫耳) 接受實例 10B 中所述之程序, 以 (R)-(+)-2-四氫呋喃甲酸 (2.6 微升, 0.027 毫莫耳) 取代 (R)-2-(二甲胺基)-2-苯基醋酸, 而得標題化合物 (17 毫克, 76%)。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.96 (s, 9H), 1.24 (s, 4H), 1.66 (s, 2H), 1.74 (s, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.86 (dd, J=5.6, 2.8 Hz, 3H), 1.99 (s, 2H), 2.06 (s, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.72-3.79 (m, 2H), 3.82 (d, J=7.9 Hz, 2H), 4.21 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.27 (dd, J=8.2, 5.1 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.60 (s, 4H), 5.64 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.66 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.04-7.10 (m, 3H), 7.18 (dd, J=8.5, 5.0 Hz, 4H), 7.37-7.40 (m, 3H), 7.49-7.55 (m, 4H), 8.14 (d, J=7.0 Hz, 1H), 9.90 (s, 1H), 10.00 (s, 1H); MS (ESI) m/z 900.5 (M+H)⁺。



實例 89

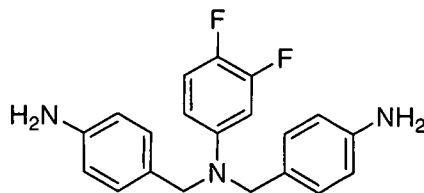
(2S,2'S)-N,N'-{[(3,4-二氟苄基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}
雙{1-[(2R)-2-(二乙胺基)-2-苯乙醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}



實例 89A

3,4-二氟-N,N-雙(4-硝基苄基)苯胺

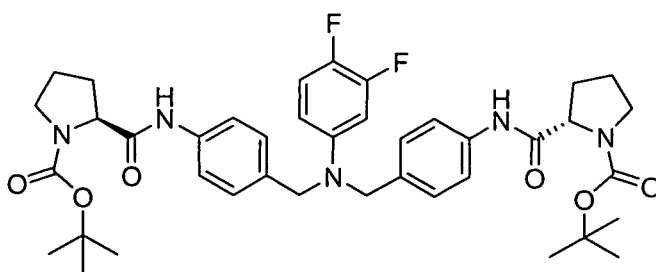
3,4-二氟苯胺與溴化4-硝基苄係使用實例 32A 中所述之方法進行，而得標題化合物。LC/MS Rt 2.15 m/z 400 (M+H)⁺。



實例 89B

N,N-雙(4-胺基苄基)-3,4-二氟苯胺

得自實例 89A 之產物係使用實例 1B 中所述之方法進行，而得標題化合物。

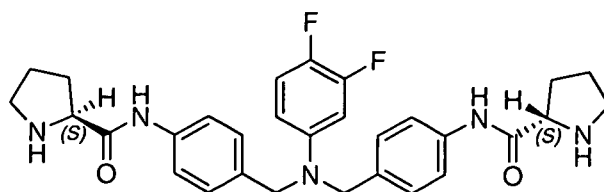


實例 89C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(3,4-二氟苄基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))
雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

得自實例 89B 之產物係使用實例 1C 中所述之方法進行，以二氯甲烷置換 DMSO，而得標題化合物。¹H NMR (400 MHz,

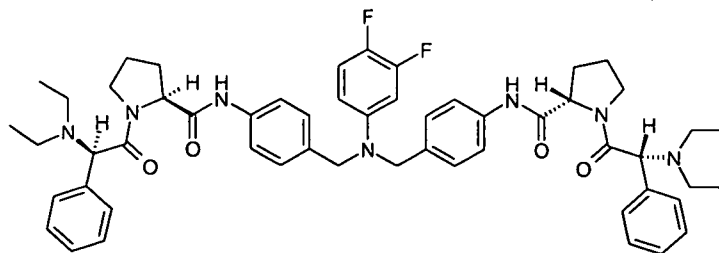
DMSO) δ 0.89-0.80 (m, 1H), 1.26 (s, 12H), 1.39 (s, 6H), 1.93-1.74 (m, 6H), 2.23-2.08 (m, 2H), 3.41 (m, J=9.6, 8.9, 6.4, 3H), 4.17 (dd, J=8.0, 4.4, 1H), 4.24 (dd, J=8.1, 2.6, 1H), 4.60 (s, 4H), 6.41 (d, J=9.4, 1H), 6.68-6.55 (m, 1H), 7.11 (dd, J=19.7, 9.7, 1H), 7.18 (d, J=8.0, 4H), 7.54 (d, J=8.5, 4H), 9.94 (s, 2H). MS (ESI) m/z 734 (M+H)⁺, 732 (M-H)⁺。



實例 89D

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(3,4-二氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))二(四氫吡咯)-2-羧醯胺

得自實例 89C 之產物係使用實例 1D 中所述之方法進行，而得標題化合物。MS (ESI) m/z 534 (M+H⁺, 60%), 532 (M-H)⁺。

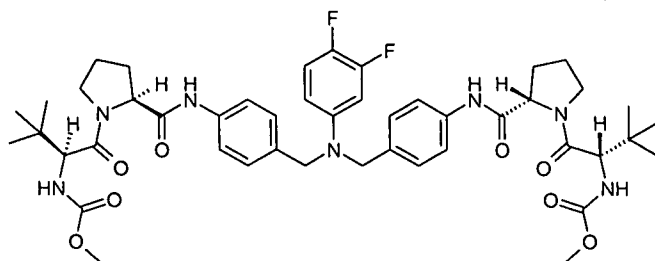


實例 89E

(2S,2'S)-N,N'-{[(3,4-二氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}雙{1-[(2R)-2-(二乙胺基)-2-苯乙醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}

得自實例 89D 之產物係使用實例 12 中所述之方法進行，以二氯甲烷置換 DMSO，而得標題化合物 (68.5 毫克，52%)。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 0.95-0.83 (m, 14H), 1.23 (s, 2H), 1.81 (m, 5H), 2.10-1.91 (m, 5H), 2.61 (dt, J=14.1, 3.5, 3H), 3.84-3.73 (m, 2H), 4.39 (dd, J=8.2, 4.5, 2H), 4.60 (s, 4H), 4.68 (s, 2H), 6.46-6.36 (m, 1H), 6.64 (ddd,

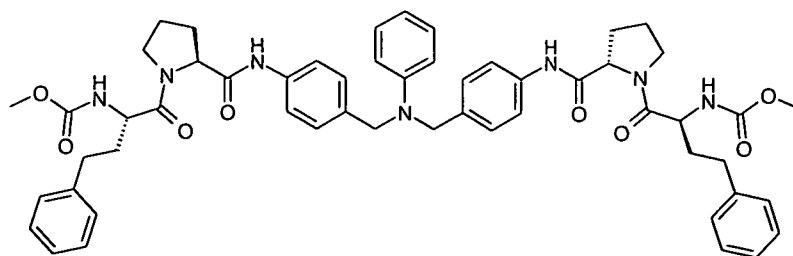
J=17.5, 6.8, 3.0, 1H), 7.16-7.06 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.6, 4H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.33 (t, J=7.4, 4H), 7.40 (d, J=7.1, 4H), 7.54 (d, J=8.5, 4H), 9.98 (s, 2H). MS (ESI) m/z 912 (M+H⁺, 40%), 457 (0.5M+H⁺, 100%), 910 (M-H)⁺。



實例 90

[[[(3,4-二氟苯基)亞胺基]雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲鹽基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基}}]雙胺基甲酸二甲酯

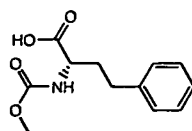
得自實例 89D 之產物係使用實例 6 中所述之方法進行，以二氯甲烷置換 DMSO，並使用急驟式層析純化(矽膠，MeOH/二氯甲烷)，而得標題化合物(0.14 克，35%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 0.96 (s, 18H), 1.93-1.75 (m, 4H), 2.05-1.93 (m, 2H), 2.22-2.08 (m, 2H), 3.54 (s, 6H), 3.63 (dd, J=16.0, 6.8, 2H), 3.84-3.71 (m, 2H), 4.21 (d, J=8.9, 2H), 4.44 (dd, J=7.9, 5.3, 2H), 4.58 (s, 4H), 6.40 (d, J=9.1, 1H), 6.62 (ddd, J=14.5, 6.8, 3.0, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.17 (d, J=8.5, 4H), 7.52 (d, J=8.5, 4H), 10.00 (s, 2H). MS (ESI) m/z 876 (M+H)⁺, 874 (M-H)⁺。



實例 91

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲鹽基(2S)四氫吡咯

-2,1-二基 [(2S)-1-酮基 -4-苯基 丁烷 -1,2-二基]}]雙胺基 甲酸二甲酯



實例 91A

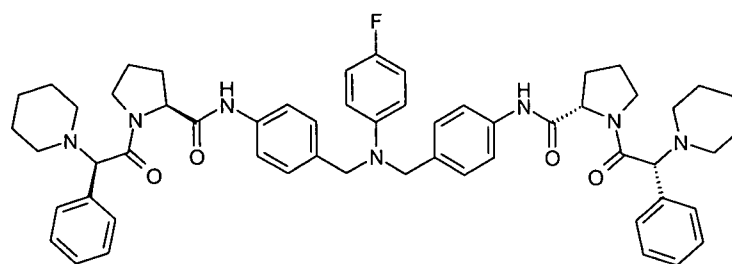
(S)-2-(甲氧羰基胺基)-4-苯基 丁酸

使 (S)-2-胺基 -4-苯基 丁酸 (0.50 克， 2.8 毫莫耳) 懸浮於 1M Na_2CO_3 (8.4 毫升， 8.4 毫莫耳) 中，然後添加氯甲酸甲酯 (0.32 毫升， 4.2 毫莫耳) 在 THF (4.0 毫升) 中之溶液，並將混合物在室溫下激烈攪拌 4 小時。接著，使混合物於減壓下濃縮，且使殘留物溶於水中，並以 0.1N HCl 使其呈酸性。將混合物以醋酸乙酯萃取，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，提供標題化合物 (0.64 克， 97% 產率)。

實例 91B

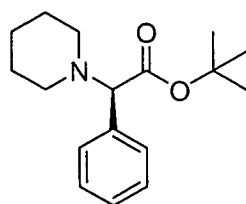
[(苯亞胺基)雙{甲烷二基 苯 -4,1-二基 胺甲鹽基 (2S) 四氫吡咯 -2,1-二基 [(2S)-1-酮基 -4-苯基 丁烷 -1,2-二基]}]雙胺基 甲酸二甲酯

標題化合物係使用得自實例 2 之方法，以得自實例 91A 之產物取代 (R)-2-(二甲胺基)-2-苯基醋酸而製成，提供標題化合物 (103 毫克， 55% 產率)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.97 (s, 2H), 7.53-7.46 (m, 6H), 7.31-7.26 (m, 4H), 7.23 (d, $J=7.0$, 4H), 7.18 (t, $J=7.3$, 2H), 7.15 (d, $J=8.6$, 4H), 7.05 (dd, $J=7.3$, 8.7, 2H), 6.64 (d, $J=8.1$, 2H), 6.56 (t, $J=7.2$, 1H), 4.58 (s, 4H), 4.42 (dd, $J=4.5$, 8.3, 2H), 4.22 (dd, $J=8.1$, 13.5, 2H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.54 (s, 6H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.73-2.57 (m, 4H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.99-1.74 (m, 10H). MS (ESI; $\text{M}+\text{H}$) m/z = 937。



實例 92

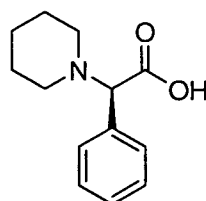
(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}雙
{1-[(2R)-2-苯基-2-六氫吡啶-1-基乙醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}



實例 92A

(R)-2-苯基-2-(六氫吡啶-1-基)醋酸第三-丁酯

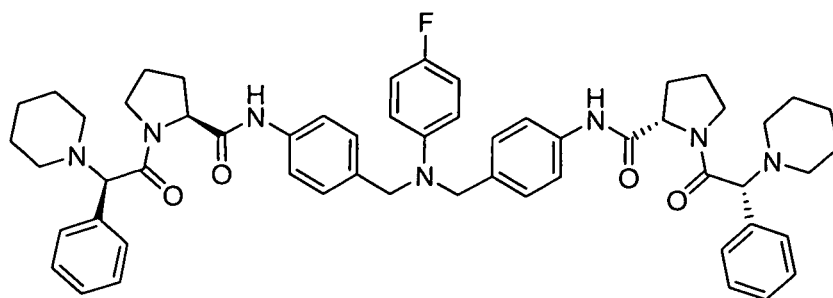
於(R)-2-胺基-2-苯基醋酸第三-丁酯 HCL (Chem-Impex, 0.200 克, 0.821 毫莫耳)、MP-氰基硼氫化物(2.44 毫莫耳; 500 毫克)及醋酸(0.141 毫升, 2.462 毫莫耳)在 MeOH (2.00 毫升)與 CH₂Cl₂ (2 毫升)中之漿液內, 在室溫下, 添加在水中作成 50% 溶液之戊二醛(0.155 毫升, 0.821 毫莫耳)。將反應物攪拌 30 分鐘, 過濾反應物, 以 MeOH 洗滌, 並濃縮。使殘留物溶於 CH₂Cl₂ 中, 以飽和 NaHCO₃ 洗滌, 脫水乾燥(Na₂SO₄), 及濃縮, 而得標題化合物。MS (DCI; M+H) m/z = 276。



實例 92B

(R)-2-苯基-2-(六氫吡啶-1-基)醋酸

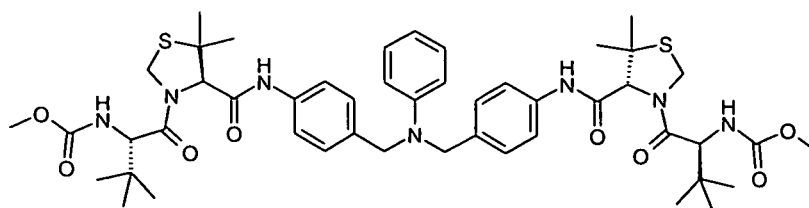
將得自實例 92A 之產物以 TFA (1.5 毫升) 於室溫下處理 3 小時。在真空下移除揮發性物質，使殘留物自甲苯濃縮 (x2)，並於真空烘箱中乾燥，而得標題化合物，使用之而無需進一步純化。MS (DCI; M+H) $m/z = 220$ 。



實例 92C

(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}雙{1-[(2R)-2-苯基-2-六氫吡啶-1-基乙醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}

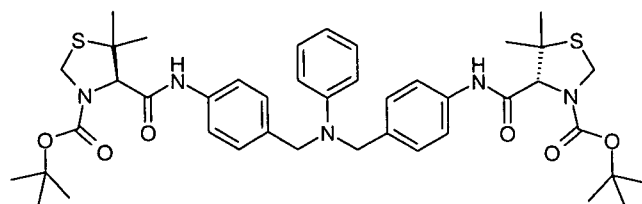
得自實例 13D 之產物與得自 92B 之產物係使用實例 41 中所述之方法進行，提供 30 毫克 (11%) 標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, 甲醇- D_4) δ 1.40-1.45 (m, 4H) 1.50-1.58 (m, 8H) 1.79-1.88 (m, 2H) 1.92-2.02 (m, 2H) 2.05-2.14 (m, 4H) 2.30-2.40 (m, 4H) 2.35-2.48 (m, 4H) 3.43-3.51 (m, 2H) 3.87-3.93 (m, 2H) 4.15 (m, 2H) 4.42 (dd, $J=7.78, 4.43$ Hz, 2H) 4.54 (s, 4H) 6.69-6.75 (m, 2H) 6.81-6.88 (m, 2H) 7.17-7.23 (m, 4H) 7.30-7.38 (m, 8H) 7.46-7.53 (m, 8H)。



實例 93

[(1S)-1-{[(4R)-4-{[4-({[4-({[4R)-3-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3,3-二甲基丁醯基}-5,5-二甲基-1,3-噁唑啶-4-基]羰基}胺基)苄基](苯

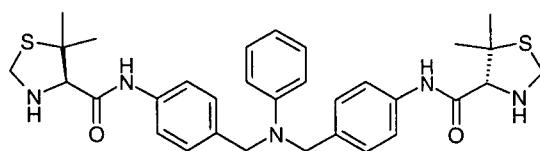
基)胺基}甲基)苯基]胺甲醯基}-5,5-二甲基-1,3-噻唑啉-3-基]羰基}-2,2-二甲基丙基]胺基甲酸甲酯



實例 93A

(4R,4'R)-4,4'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(5,5-二甲基噻唑啉-3-羧酸)第三-丁酯

標題化合物係使用得自實例 1C 之方法，以 (R)-3-(第三-丁氧羰基)-5,5-二甲基噻唑啉-4-羧酸取代 N-(第三-丁氧羰基)-L-脯胺酸而製成，提供標題化合物 (0.32 克，61% 產率)。



實例 93B

(4R,4'R)-N,N'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))雙(5,5-二甲基噻唑啉-4-羧醯胺)

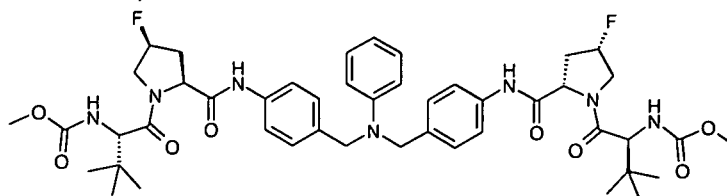
標題化合物係使用得自實例 1D 之方法，以得自實例 93A 之產物取代得自實例 1C 之產物而製成，提供標題化合物 (0.23 克，97% 產率)。

實例 93C

[(1S)-1-{[(4R)-4-{[4-({[4-({[(4R)-3-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3,3-二甲基丁醯基}-5,5-二甲基-1,3-噻唑啉-4-基]羰基}胺基)苄基](苯基)胺基}甲基)苯基]胺甲醯基}-5,5-二甲基-1,3-噻唑啉-3-基]羰基}-2,2-二甲基丙基]胺基甲酸甲酯

標題化合物係使用得自實例 13E 之方法，以得自實例 93B 之產物取代得自實例 13D 之產物而製成，提供標題化合物。

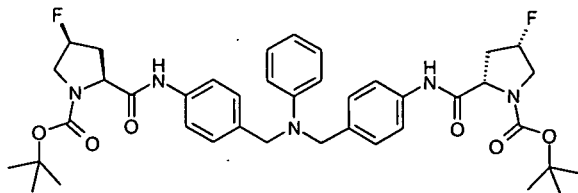
^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.02 (s, 2H), 7.51 (d, $J=8.6$, 4H), 7.28 (d, $J=8.1$, 2H), 7.19 (d, $J=8.6$, 4H), 7.08 (dd, $J=7.3$, 8.7, 2H), 6.66 (d, $J=8.1$, 2H), 6.57 (t, $J=7.2$, 1H), 5.07 (d, $J=8.6$, 2H), 4.85 (d, $J=8.6$, 2H), 4.65-4.56 (m, 6H), 4.22 (d, $J=8.0$, 2H), 3.55 (s, 6H), 1.50 (s, 6H), 1.36 (s, 6H), 0.97 (s, 18H). MS (ESI; $M+H$) $m/z = 933$ 。



實例 94

[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基 [(2S,4S)-4-氟基四氫吡咯-2,1-二基][(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基}]]雙

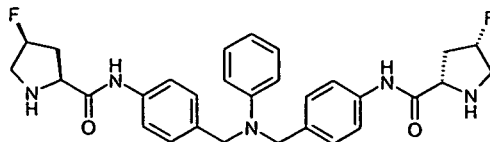
胺基甲酸二甲酯



實例 94A

(3S,3'S,5S,5'S)-5,5'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(3-氟基四氫吡咯-1-羧酸)第三-丁酯

標題化合物係使用得自實例 1C 之方法，以 (2S,4S)-1-(第三-丁氧羰基)-4-氟基四氫吡咯-2-羧酸取代 N-(第三-丁氧羰基)-L-脯胺酸而製成，提供標題化合物 (0.42 克，87% 產率)。



實例 94B

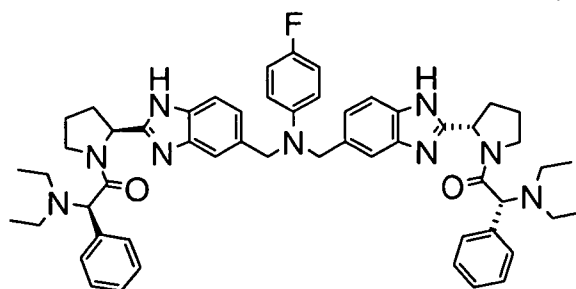
(2S,2'S,4S,4'S)-N,N'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))
雙(4-氟基四氫吡咯-2-羧醯胺)

標題化合物係使用得自實例 1D 之方法，以得自實例 94A 之產物取代得自實例 1C 之產物而製成，提供標題化合物 (0.29 克，93% 產率)。

實例 94C

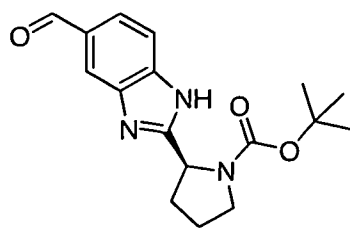
[(苯亞胺基)雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基 [(2S,4S)-4-氟基四氫吡咯-2,1-二基][(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基}]]雙
胺基甲酸二甲酯

標題化合物係使用得自實例 13E 之方法，以得自實例 94B 之產物取代得自實例 13D 之產物而製成，提供標題化合物 (89 毫克，57% 產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.88 (s, 2H), 7.49 (d, J=8.5, 4H), 7.22-7.14 (m, 6H), 7.06 (dd, J=7.3, 8.7, 2H), 6.65 (d, J=8.1, 2H), 6.56 (t, J=7.2, 1H), 5.36 (d, J=53.5, 2H), 4.65 (dd, J=2.1, 10.0, 2H), 4.59 (s, 4H), 4.16 (d, J=8.7, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H), 4.04-3.86 (m, 3H), 3.54 (s, 6H), 2.29-2.19 (m, 2H), 0.98 (s, 18H). MS (ESI; M+H) m/z = 877。



實例 95

N,N-雙 [(2-{(2S)-1-[(2R)-2-(二乙胺基)-2-苯乙醯基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-5-基)甲基]-4-氟苯胺

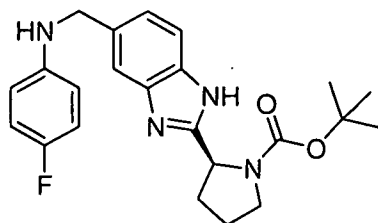


實例 95A

(S)-2-(5-甲醯基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

將四氫呋喃(20 毫升)中之實例 7B 之產物(1.0 克, 3.15 毫莫耳)與 MnO_2 (1.37 克, 15.75 毫莫耳)加熱至回流, 歷經 24 小時。將混合物過濾, 並濃縮, 而得標題化合物(0.99 克, 100%)。

MS (ESI) m/z 316 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

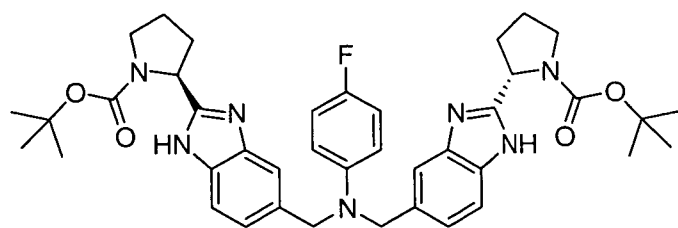


實例 95B

(S)-2-(5-((4-氟苯基胺基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)四氫吡咯

-1-羧酸第三-丁酯

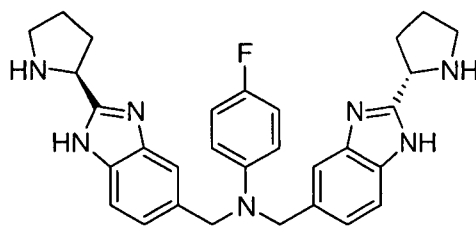
於得自實例 95A 之產物(1.0 克, 3.17 毫莫耳)、4-氟苯胺(304 微升, 3.17 毫莫耳)及 AcOH (150 微升)在 MeOH (30 毫升)中之混合物內, 添加氰基硼氫化鈉(199 毫克, 3.17 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌過夜, 然後, 以 1N HCl 水溶液使反應淬滅, 接著攪拌 5 分鐘。添加數滴 NH_4OH 水溶液, 並將混合物以 EtOAc 稀釋, 且以飽和 NaHCO_3 水溶液、 H_2O 及鹽水洗滌。使有機層脫水乾燥(MgSO_4), 過濾, 及濃縮, 而得標題化合物(1.3 克, 100%)。MS (ESI) m/z 411 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。



實例 95C

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(1H-苯并[d]咪唑-5,2-二基))二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

二甲基甲醯胺(25 毫升)中之實例 95B 之產物(1.29 克, 3.14 毫莫耳)、實例 7C (1.2 克, 3.14 毫莫耳)及 K_2CO_3 (1.3 克, 9.43 毫莫耳)係使用實例 7D 中所述之方法進行, 而得標題化合物(1.3 克, 58%)。MS (ESI) m/z 710 ($M+H$)⁺。



實例 95D

4-氟-N,N-雙((2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)苯胺

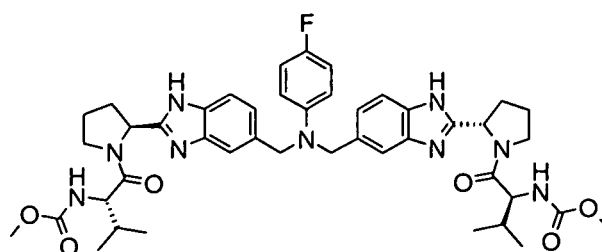
實例 95C 之產物(1.3 克, 1.83 毫莫耳)係使用實例 7E 中所述之方法進行, 而得標題化合物(0.46 克, 50%)。MS (ESI) m/z 510 ($M+H$)⁺。

實例 95E

N,N-雙[(2-{(2S)-1-[(2R)-2-(二乙胺基)-2-苯乙醯基]四氫吡咯-2-基}-1H-苯并咪唑-5-基)甲基]-4-氟苯胺

使得自實例 95D 之產物(20 毫克, 0.039 毫莫耳)接受實例 7F 中所述之程序, 以(R)-2-(二乙胺基)-2-苯基醋酸鹽酸鹽(23.9 毫

克，0.098 毫莫耳) 取代 (S)-2-(甲氧羰基氨基)-3,3-二甲基丁酸，而得標題化合物，為 TFA 鹽 (8.5 毫克)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.76 (t, J=7.0 Hz, 1H), 0.99 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.07-1.16 (m, 11H), 1.22-1.31 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.99-2.08 (m, 5H), 2.17-2.25 (m, 3H), 3.05-3.15 (m, 10H), 4.11-4.18 (m, 2H), 4.83 (s, 3H), 5.21 (dd, J=8.5, 2.7 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.68-6.77 (m, 2H), 6.93 (t, J=8.9 Hz, 2H), 7.27 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.52-7.61 (m, 8H), 7.63-7.70 (m, 4H); MS (ESI) m/z 888.6 (M+H)⁺。

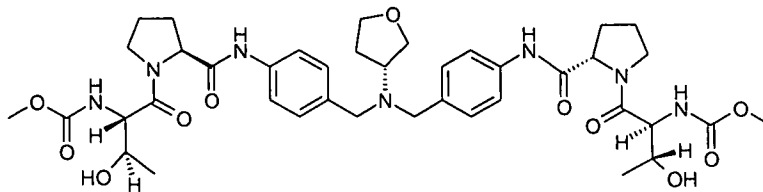


實例 96

[(1S)-1-{[(2S)-2-(5-{[(4-氟苯基)](2-{[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)氨基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基)氨基]甲基}-1H-苯并咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基]羰基}-2-甲基丙基]胺基甲酸甲酯

使得自實例 95D 之產物 (20 毫克，0.039 毫莫耳) 接受實例 7F 中所述之程序，以 (S)-2-(甲氧羰基氨基)-3-甲基丁酸 (17.2 毫克，0.098 毫莫耳) 取代 (S)-2-(甲氧羰基氨基)-3,3-二甲基丁酸，而得標題化合物，為 TFA 鹽 (8 毫克)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.75-0.84 (m, 11H), 1.20-1.28 (m, 2H), 1.97 (dd, J=13.8, 6.8 Hz, 3H), 2.05-2.14 (m, 4H), 2.18 (dd, J=11.9, 6.4 Hz, 2H), 3.54 (s, 14H), 3.81-3.90 (m, 4H), 4.12 (t, J=7.9 Hz, 2H), 4.87 (s, 3H), 5.20 (dd, J=7.9, 5.5 Hz, 2H), 6.69-6.75 (m, 2H), 6.94 (t, J=8.9 Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.4 Hz, 2H),

7.41 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 2H) ; MS (ESI) m/z 824.4 (M+H)⁺ 。

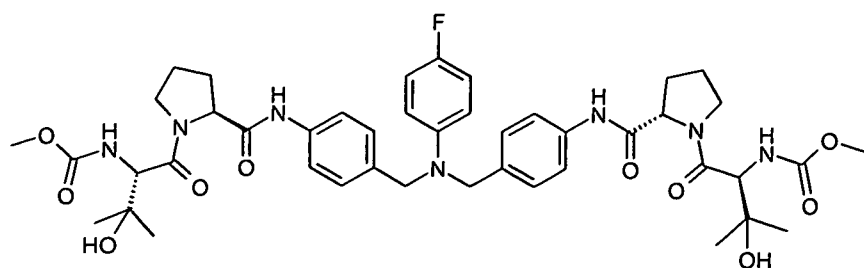


實例 97

(([(3R)-四氫呋喃-3-基亞胺基]雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲酯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基}[(2S,3R)-3-羥基-1-酮基丁烷-1,2-二基]))

雙胺基甲酸二甲酯

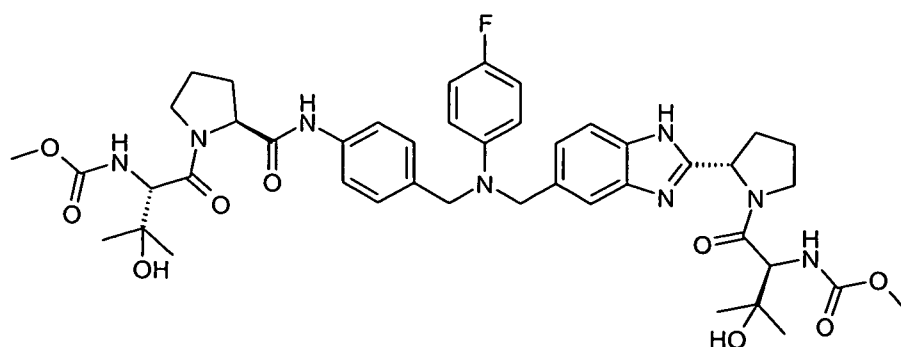
於得自實例 44D 之產物 (0.05 克，0.102 毫莫耳) 在 DMSO (1.0 毫升) 中之溶液內，在室溫下，添加得自實例 25A 之產物 (0.040 克，0.224 毫莫耳)、HATU (0.085 克，0.244 毫莫耳) 及 Hunig 氏鹼 (0.089 毫升，0.509 毫莫耳)，並將混合物於室溫下攪拌 1 小時。將反應物以醋酸乙酯稀釋，且以飽和 NaHCO₃、水及飽和 NaCl 洗滌。使有機物質以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發。使產物在矽膠上藉層析純化，而得標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.14 (d, J=6.40 Hz, 6H) 1.80-2.03 (m, 8H) 2.10-2.22 (m, 2H) 3.33-3.44 (m, 3H) 3.47-3.53 (m, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.56-3.64 (m, 2H) 3.66-3.75 (m, 2H) 3.76-3.87 (m, 4H) 4.21 (t, J=7.37 Hz, 2H) 4.43 (dd, J=8.29, 4.72 Hz, 2H) 4.81 (d, J=5.64 Hz, 2H) 7.09 (d, J=7.48 Hz, 2H) 7.24 (d, J=8.46 Hz, 4H) 7.52 (d, J=8.46 Hz, 4H) 9.83 (s, 2H). MS (ESI) m/z 810.4 (M+H)⁺ 。



實例 98

[[[(4-氟苯基)亞胺基]雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-羥基-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基}}]雙胺基甲酸二甲酯

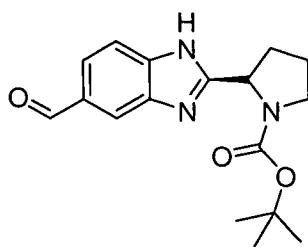
得自實例 13D 之產物 (0.03 克，0.058 毫莫耳) 與 (S)-3-羥基-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸 (0.025 克，0.128 毫莫耳) 係按實例 25B 進行，而得 0.010 克 (82%) 標題化合物，為灰白色固體。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.15 (s, 6H) 1.22 (s, 6H) 1.86-1.98 (m, 6H) 2.11-2.23 (m, 2H) 3.55 (s, 6H) 3.65-3.74 (m, 2H) 3.83-3.94 (m, 2H) 4.38 (d, J=8.67 Hz, 2H) 4.44-4.51 (m, 2H) 4.56 (s, 4H) 5.09 (s, 2H) 6.63 (dd, J=9.22, 4.45 Hz, 2H) 6.91 (t, J=8.89 Hz, 2H) 7.11-7.21 (m, 6H) 7.52 (d, J=8.46 Hz, 4H) 9.66 (s, 2H); MS ESI+ m/z 862 (M+H)⁺; m/z 879 (M+NH₄)⁺。



實例 99

3-羥基-N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基-N-[4-((4-氟苯基)[(2S)-1-[3-羥基-N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基]四氫吡咯-2-

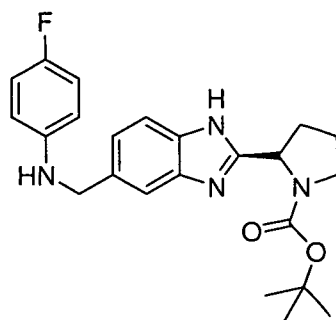
基 }-1H-苯并咪唑-5-基)甲基]胺基}甲基)苯基]-L-脯胺酯胺



實例 99A

(S)-2-(5-甲酯基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

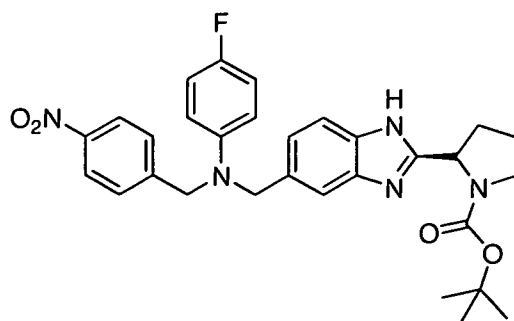
使得自實例 7B 之產物 (0.50 克，1.58 毫莫耳) 溶於四氫呋喃 (8 毫升) 中，加熱至 70°C，並以二氧化錳處理，每兩小時添加一數量 (0.27 克，3.5 毫莫耳)，直到反應完成，提供總計 10 當量。使溶液經過矽藻土過濾，且濃縮至乾涸，而得標題化合物。



實例 99B

(S)-2-(5-((4-氟苯基胺基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

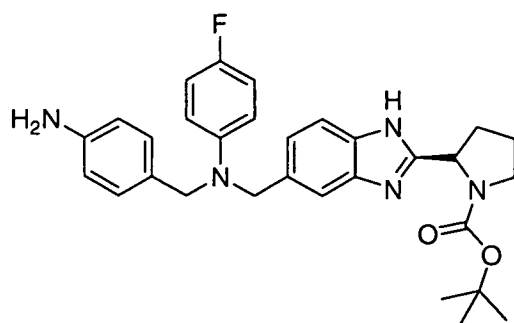
將得自實例 99A 之產物 (0.50 克，1.59 毫莫耳)、4-氟苯胺 (0.15 克，1.59 毫莫耳) 及醋酸 (0.09 毫升，1.59 毫莫耳) 於環境溫度下在甲醇 (15 毫升) 中合併，並以氰基硼氫化鈉 (0.10 克，1.59 毫莫耳) 處理，且攪拌 17 小時。將混合物倒入水中，於醋酸乙酯中萃取，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得 0.65 克 (100%) 標題化合物。



實例 99C

(S)-2-(5-(((4-氟苯基)(4-硝基苄基)胺基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

將得自實例 99B 之產物 (0.65 克，1.58 毫莫耳)、1-(溴基甲基)-4-硝基苯 (0.479 克，2.22 毫莫耳) 及碳酸鉀 (0.547 克，3.96 毫莫耳) 在二甲基甲醯胺 (15 毫升) 中合併，並於 40°C 下加熱 3 小時，然後以水稀釋，及過濾。使產物藉 combi-急驟式 24 克矽膠管柱純化，以二氯甲烷中之 0-5% 甲醇溶離，而得 0.805 克 (93%) 標題化合物。

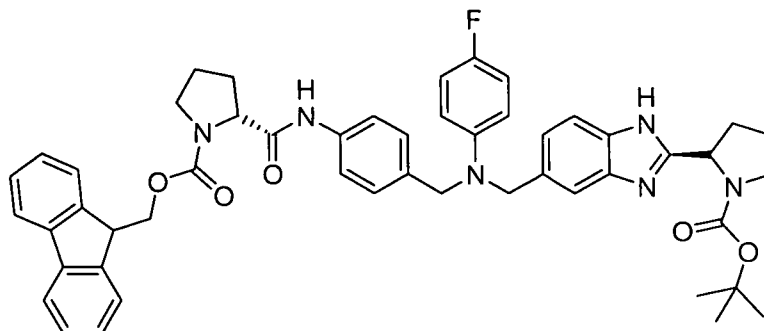


實例 99D

(S)-2-(5-(((4-胺基苄基)(4-氟苯基)胺基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

使得自實例 99C 之產物 (0.67 克，1.23 毫莫耳) 溶於乙醇 (15 毫升) 中，並在冰浴中冷卻。添加三氯化鉍 (0.245 毫升，3.68 毫莫耳)，而漿液形成，於其中分次添加硼氫化鈉 (0.743 克，19.7 毫莫耳)，造成黑色沉澱物形成。將此混合物在環境溫

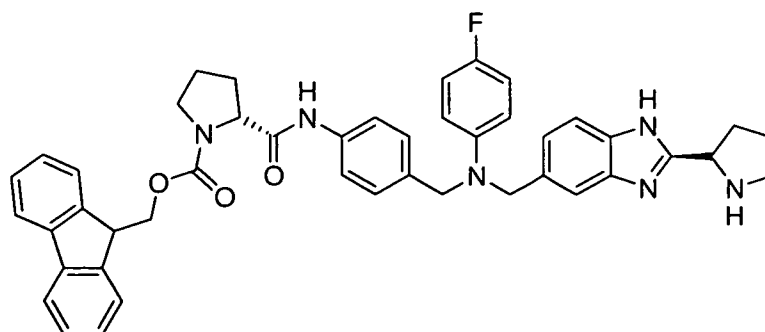
度下攪拌 20 分鐘，然後再冷卻，且以甲醇 (2 毫升) 使反應淬滅，攪拌 10 分鐘，接著經過矽藻土過濾。使經過濾物質濃縮，而得標題化合物。



實例 99E

2-(4-((((2-((S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)(4-氟苯基)胺基)甲基)苯胺甲醯基)四氫吡咯-1-羧酸 (R)-(9H-芴-9-基)甲酯

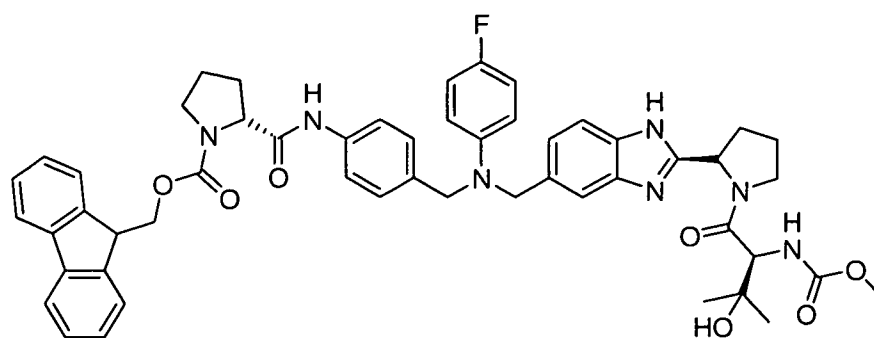
於環境溫度下，將得自實例 99D 之產物 (0.251 克，0.75 毫莫耳)、Fmoc-PRO-OH (0.32 克，0.621 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.27 毫升，1.55 毫莫耳) 在二甲亞碸 (8 毫升) 中合併，並以 HATU (0.26 克，0.683 毫莫耳) 處理。將溶液攪拌 40 分鐘，然後以水稀釋，過濾，且藉 combi-急驟式 24 克矽膠管柱純化，以二氯甲烷中之 0-5% 甲醇溶離，而得 0.38 克 (55%) 標題化合物。



實例 99F

2-(4-(((4-氟苯基)((2-((S)-四氫吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)甲基)苯胺甲醯基)四氫吡咯-1-羧酸(R)-(9H-芴-9-基)甲酯

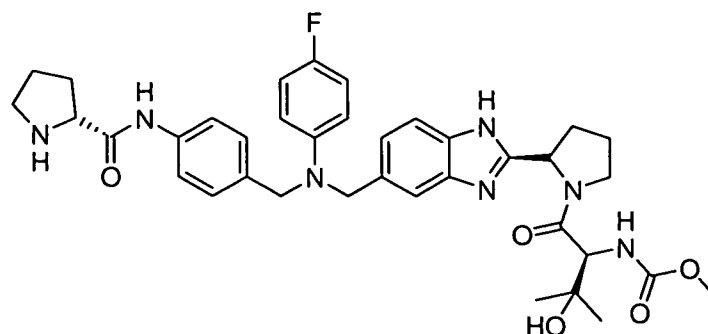
使得自實例 99E 之產物 (0.38 克, 0.455 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (4 毫升) 中, 並以三氟醋酸 (3 毫升) 在環境溫度下處理 3 小時, 然後濃縮至乾涸, 溶於醋酸乙酯中, 且以碳酸氫鈉溶液洗滌。使有機物質以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得 0.092 克 (28%) 標題化合物。



實例 99G

2-(4-(((4-氟苯基)((2-((S)-1-((S)-3-羥基-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁醯基)四氫吡咯-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)胺基)甲基)苯胺甲醯基)四氫吡咯-1-羧酸(R)-(9H-芴-9-基)甲酯

得自實例 99F 之產物 (0.092 克, 0.125 毫莫耳)、(S)-3-羥基-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸 (0.029 克, 0.15 毫莫耳) 係按實例 99E 進行, 而得 0.115 克 (100%) 標題化合物。



實例 99H

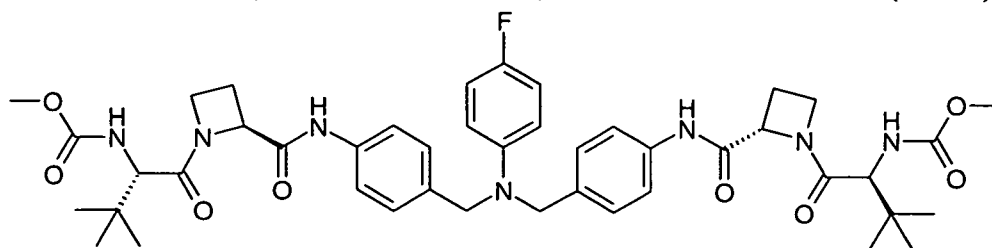
(S)-1-((S)-2-(5-(((4-氟苯基)(4-((R)-四氫吡咯-2-羧醯胺基)苄基)胺基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)四氫吡咯-1-基)-3-羥基-3-甲基-1-酮基丁-2-基胺基甲酸甲酯

於環境溫度下，使得自實例 99G 之產物 (0.115 克，0.127 毫莫耳) 溶於乙腈 (2 毫升) 中，並以二乙胺 (1 毫升) 處理 1 小時。使溶液濃縮至乾涸，而得粗製標題化合物。

實例 99I

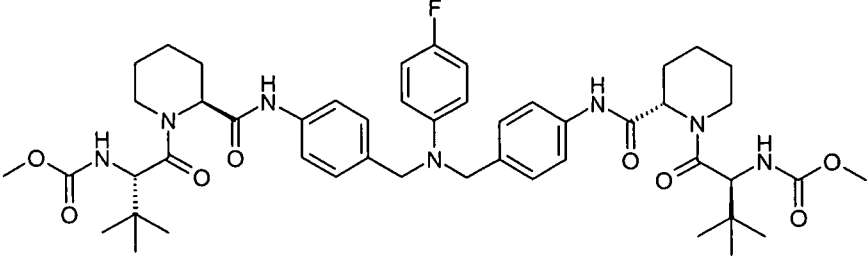
3-羥基-N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基-N-[4-((4-氟苯基)[(2-((2S)-1-[3-羥基-N-(甲氧羰基)-L-異纈草胺醯基]四氫吡咯-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基)甲基]胺基]甲基)苯基]-L-脯胺醯胺

得自實例 99H 之產物 (0.087 克，(0.127) 係按實例 99G 進行，而得 0.048 克 (44%) 灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.06 (d, J=7.05 Hz, 3H) 1.15 (s, 3H) 1.17 (s, 3H) 1.23 (s, 3H) 1.87-2.05 (m, 6H) 2.13-2.20 (m, 1H) 2.23-2.30 (m, 1H) 3.55 (s, 6H) 3.69 (ddd, J=16.13, 8.00, 7.86 Hz, 2H) 3.84-3.92 (m, 1H) 4.08-4.15 (m, 1H) 4.40 (dd, J=14.42, 8.78 Hz, 2H) 4.47 (dd, J=8.35, 3.36 Hz, 1H) 4.59 (d, J=2.93 Hz, 2H) 4.70 (d, J=8.67 Hz, 2H) 5.09 (d, J=2.49 Hz, 1H) 5.22-5.28 (m, 1H) 5.84 (d, J=5.64 Hz, 1H) 6.64-6.70 (m, 2H) 6.90 (td, J=8.84, 4.77 Hz, 2H) 7.03-7.09 (m, 2H) 7.14 (d, J=8.67 Hz, 1H) 7.19 (d, J=7.59 Hz, 2H) 7.30 (d, J=20.28 Hz, 1H) 7.39 (dd, J=11.66, 8.29 Hz, 1H) 7.52 (dd, J=8.51, 1.57 Hz, 2H) 9.67 (d, J=2.39 Hz, 1H) 12.11 (d, J=13.34 Hz, 1H); MS ESI+ m/z 859 (M+H)⁺。



基]-3,3-二甲基丁醯基}-一氮四環-2-基]羰基]胺基)苄基]胺基}
甲基)苯基]胺甲醯基}-一氮四環-1-基]羰基]-2,2-二甲基丙基]
胺基甲酸甲酯

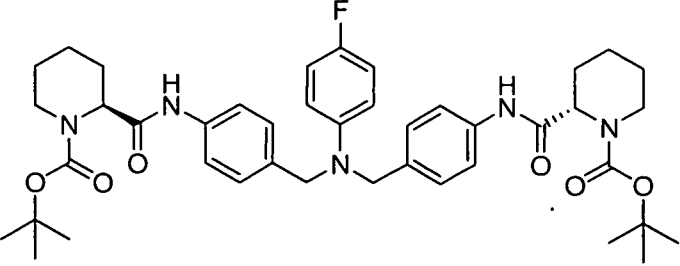
得自實例 100B 之產物係使用實例 13E 中所述之方法進行，
而得標題化合物 (93.9 毫克，21%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO)
δ 0.96 (s, 18H), 2.28-2.11 (m, 2H), 2.48-2.36 (m, 2H), 3.55 (s, 6H), 3.85 (d,
J=8.6, 2H), 4.30-4.14 (m, 4H), 4.57 (s, 4H), 4.79 (dd, J=8.9, 5.7, 2H), 6.64
(dd, J=9.2, 4.4, 2H), 6.91 (t, J=8.9, 2H), 7.20 (t, J=7.9, 6H), 7.53 (d, J=8.4,
4H), 10.05 (s, 2H). MS (ESI) m/z 830 (M+H)⁺, 828 (M-H)⁺。



實例 101

[(1S)-1-{[(2S)-2-{[4-((4-氟苯基)[4-({[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺
基]-3,3-二甲基丁醯基}六氫吡啶-2-基]羰基]胺基)苄基]胺基}
甲基)苯基]胺甲醯基}六氫吡啶-1-基]羰基]-2,2-二甲基丙基]

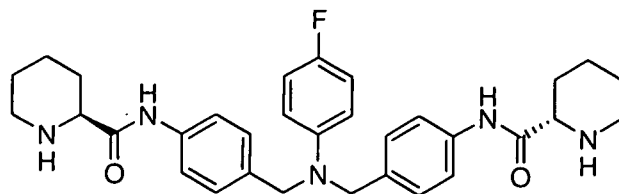
胺基甲酸甲酯



實例 101A

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙
(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

得自 13B 之產物與 Boc-L-六氫吡啶-2-羧酸係使用實例 1C 中所述之方法進行，以二氯甲烷置換 DMSO，而得標題化合物。LC/MS Rt 2.31 m/z 744 (M+H)⁺ 呈現。



實例 101B

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))雙
六氫吡啶-2-羧醯胺

得自實例 101A 之產物係使用實例 1D 中所述之方法進行，而得標題化合物。MS (DCI) m/z 544 ($M+H$)⁺。

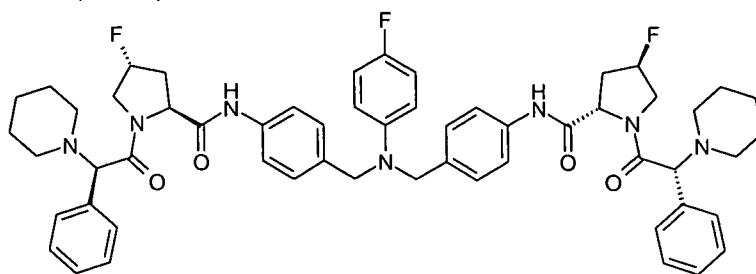
實例 101C

[(1S)-1-[[[(2S)-2-{[4-((4-氟苯基)[4-(((2S)-1-((2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3,3-二甲基丁酰基)六氢吡啶-2-基]羰基)胺基)苄基]胺基]甲基)苯基]胺甲酰基]六氢吡啶-1-基]羰基]-2,2-二甲基丙基]

胺基甲酸甲酯

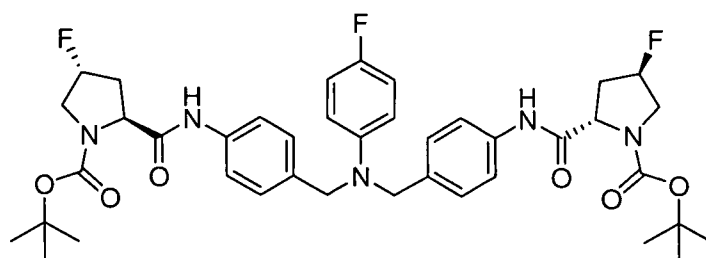
得自實例 101B 之產物係使用實例 13E 中所述之方法進行，以二氯甲烷置換 DMF，而得標題化合物 (0.23 克，57%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.95 (s, 13H), 0.97 (d, J=10.6, 5H), 1.80-1.08 (m, 12H), 2.10 (d, J=13.1, .51H), 2.27 (d, J=10.5, 0.5H), 3.54 (s, 6H), 4.03 (d, J=12.2, 1H), 4.44 (dd, J=12.9, 6.5, 1H), 4.56 (d, J=5.9, 6H), 5.10 (s, 0.5H), 5.20 (s, 1.5H), 6.64 (dd, J=9.1, 4.4, 2H), 6.91 (t, J=8.9, 2H), 7.05 (d, J=9.1, 1H), 7.20 (dd, J=18.9, 9.9, 5H), 7.50 (d, J=8.5, 3H), 7.60 (d, J=8.3, 1H), 9.83 (s, 0.5H), 9.88 (s, 1.5H). MS (ESI) m/z 886 (M+H⁺, 20%), 944 (M+CH₃CN+)

NH₄, 100%), 884 (M-H)⁺。



實例 102

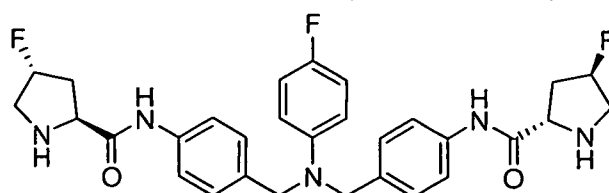
(2S,4R,2'S,4'R)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}雙{4-氟基-1-[(2R)-2-苯基-2-六氫吡啶-1-基乙醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}



實例 102A

(3R,3'R,5S,5'S)-5,5'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(3-氟基四氫吡咯-1-羧酸)第三-丁酯

得自實例 13D 之產物與 (2S,4R)-1-(第三-丁氧羰基)-4-氟基四氫吡咯-2-羧酸 (Aldrich) 係使用實例 41 中所述之方法進行，提供 1.05 克 (90%) 標題化合物。MS (DCI; M+H) m/z = 752。



實例 102B

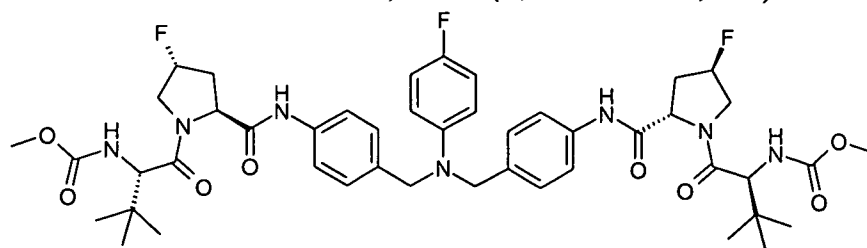
(2S,2'S,4R,4'R)-N,N'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))雙(4-氟基四氫吡咯-2-羧醯胺)

得自實例 102A 之產物係使用實例 47B 中所述之方法進行，提供 540 毫克 (70%) 標題化合物。MS (ESI; M+H) m/z = 552。

實例 102C

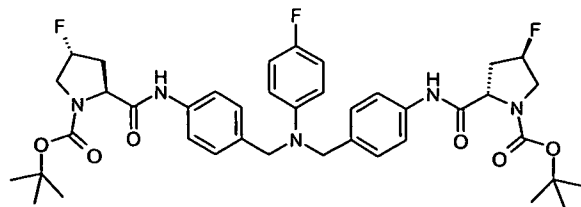
(2S,4R,2'S,4'R)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}雙{4-氟基-1-[(2R)-2-苯基-2-六氫吡啶-1-基乙醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}

得自實例 102B 之產物與得自 92B 之產物係使用實例 41 中所述之方法進行，提供 25 毫克 (8%) 標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 1.45-1.55 (m, 4H) 1.58-1.70 (m, 8H) 2.09-2.27 (m, 2H) 2.39-2.90 (m, 10H) 3.75-4.04 (m, 4H) 4.22-4.70 (m, 4H) 4.55 (s, 4H) 5.22 (s, 1H) 5.35 (s, 1H) 6.69-6.76 (m, 2H) 6.81-6.89 (m, 2H) 7.22 (d, J=8.46 Hz, 4H) 7.42 (s, 6H) 7.50 (d, J=8.46 Hz, 4H) 7.54 (d, J=4.23 Hz, 4H)。



實例 103

{[(4-氟苯基)亞胺基]雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基}[(2S,4R)-4-氟基四氫吡咯-2,1-二基]}雙胺基甲酸二甲酯



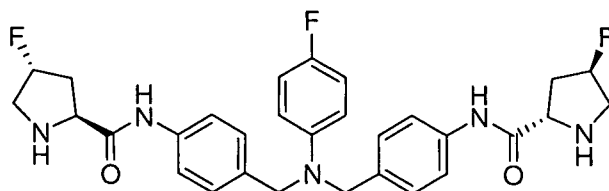
實例 103A

(3S,3'S,5S,5'S)-5,5'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯

基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(3-氟基四氫吡咯-1-羧酸)

第三-丁酯

標題化合物係使用得自實例 13C 之方法，以 (2S,4R)-1-(第三-丁氧羰基)-4-氟基四氫吡咯-2-羧酸取代 N-(第三-丁氧羰基)-L-脯胺酸而製成，提供標題化合物 (0.29 克，83% 產率)。



實例 103B

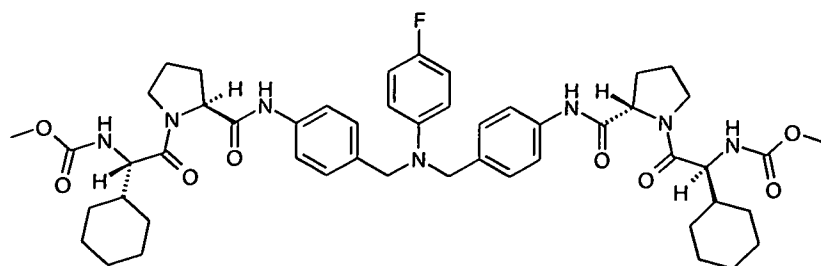
(2S,2'S,4S,4'S)-N,N'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))雙(4-氟基四氫吡咯-2-羧醯胺)

標題化合物係使用得自實例 13D 之方法，以得自實例 103A 之產物取代得自實例 13C 之產物而製成，提供標題化合物。

實例 103C

([(4-氟苯基)亞胺基]雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基 [(2S,4R)-4-氟基四氫吡咯-2,1-二基][(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

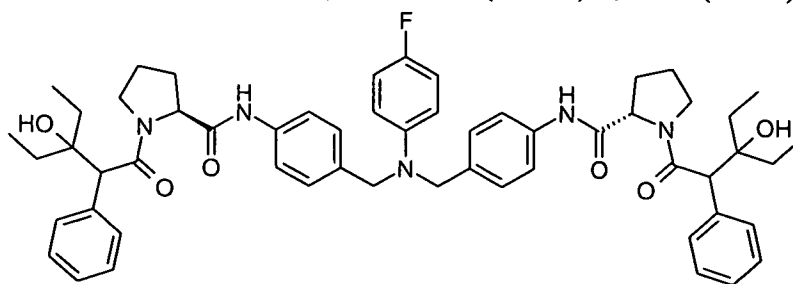
標題化合物係使用得自實例 13E 之方法，以得自實例 103B 之產物取代得自實例 13D 之產物而製成，提供標題化合物 (89 毫克，57% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.11 (bs, 2H), 7.51 (d, J=8.5, 4H), 7.21-7.15 (m, 6H), 6.91 (t, J=8.9, 2H), 6.64 (dd, J=4.4, 9.1, 2H), 5.46 (bs, 1H), 5.32 (bs, 1H), 4.57-4.48 (m, 6H), 4.20-4.06 (m, 4H), 3.88-3.71 (m, 2H), 3.54 (s, 6H), 3.17 (d, J=5.2, 2H), 2.21-1.97 (m, 2H), 0.96 (s, 18H). MS (ESI; M+H) m/z = 895。



實例 104

([(4-氟苯基)亞胺基]雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(1S)-1-環己基-2-酮基乙烷-2,1-二基]})雙胺基
甲酸二甲酯

得自實例 13D 之產物與 (S)-2-環己基-2-(甲氧羰基胺基)醋酸係使用實例 13E 中所述之方法進行，以二氯甲烷置換 DMF，而得標題化合物 (74.4 毫克，16%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.29-0.83 (m, 10H), 1.69 (dd, J=14.2, 61.5, 12H), 1.93-1.81 (m, 4H), 2.06-1.93 (m, 2H), 2.19-2.06 (m, 2H), 3.51 (s, 6H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.88-3.73 (m, 2H), 4.07 (t, J=8.6, 2H), 4.41 (dd, J=4.8, 8.1, 2H), 4.55 (s, 4H), 6.69-6.56 (m, 2H), 6.97-6.83 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.5, 4H), 7.30 (d, J=8.4, 2H), 7.50 (d, J=8.5, 4H), 9.96 (s, 2H). MS (ESI) m/z 910 (M+H)⁺, 908 (M-H)⁺。

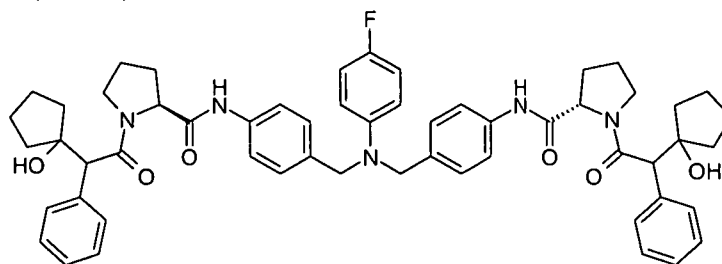


實例 105

(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}雙
[1-(3-乙基-3-羥基-2-苯基戊醯基)四氫吡咯-2-羧醯胺]

使得自實例 13D 之產物 (30 毫克，0.058 毫莫耳) 接受實例 24E 中所述之程序，以 3-乙基-3-羥基-2-苯基戊酸 (27 毫克，

0.122 毫莫耳) 取代 (S)-2-(甲氧羰基氨基)-3-甲基丁酸，而得標題化合物，為 TFA 鹽 (11 毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.66-0.74 (m, 7H), 0.84 (t, J=7.4 Hz, 6H), 1.00 (d, J=7.9 Hz, 4H), 1.52-1.63 (m, 3H), 1.86 (d, J=7.3 Hz, 4H), 2.05 (d, J=16.6 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.83 (d, J=13.3 Hz, 3H), 4.32-4.39 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.53-4.61 (m, 5H), 6.65 (ddd, J=9.3, 4.9, 4.7 Hz, 2H), 6.88-6.96 (m, 3H), 7.14-7.22 (m, 4H), 7.24-7.33 (m, 7H), 7.39 (d, J=6.7 Hz, 2H), 7.42-7.50 (m, 5H), 7.55 (ddd, J=15.8, 8.6, 2.3 Hz, 3H), 9.94 (s, 1H), 10.00 (s, 1H); MS (ESI) m/z 924.5 (M+H)⁺。

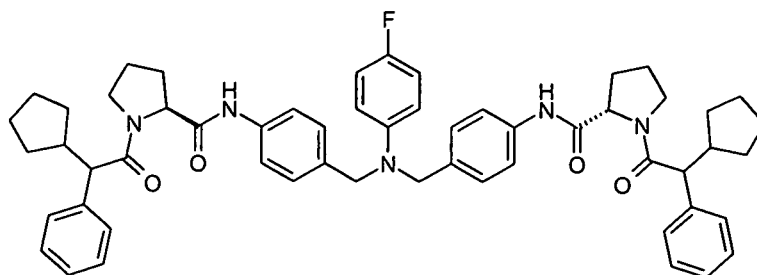


實例 106

(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}雙
{1-[(1-羥基環戊基)(苯基)乙醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}

使得自實例 13D 之產物 (30 毫克，0.058 毫莫耳) 接受實例 24E 中所述之程序，以 2-(1-羥基環戊基)-2-苯基醋酸 (27 毫克，0.122 毫莫耳) 取代 (S)-2-(甲氧羰基氨基)-3-甲基丁酸，而得標題化合物，為 TFA 鹽 (13 毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.09 (s, 2H), 1.50 (d, J=5.9 Hz, 6H), 1.61 (s, 4H), 1.67 (d, J=4.7 Hz, 6H), 1.77 (s, 1H), 1.81-1.87 (m, 3H), 1.91 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 3.22 (d, J=10.0 Hz, 1H), 3.71 (d, J=10.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.91 (d, J=12.8 Hz, 2H), 4.38 (dd, J=8.2, 4.1 Hz, 1H), 4.49 (d, J=3.8 Hz, 1H),

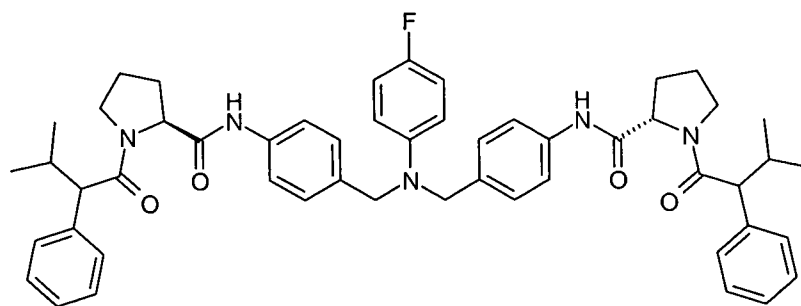
4.57 (d, J=2.9 Hz, 4H), 6.62-6.69 (m, J=4.6, 2.3 Hz, 2H), 6.92 (t, J=8.8 Hz, 2H), 7.16-7.22 (m, 4H), 7.24-7.31 (m, 6H), 7.34-7.37 (m, 2H), 7.47 (dd, J=16.2, 7.6 Hz, 4H), 7.54 (d, J=8.3 Hz, 3H), 9.97 (d, J=1.7 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 920.2 (M+H)⁺。



實例 107

(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}雙
{1-[環戊基(苯基)乙醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}

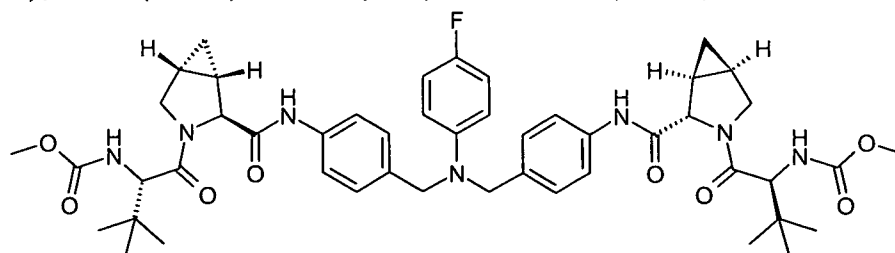
使得自實例 13D 之產物 (30 毫克, 0.058 毫莫耳) 接受實例 24E 中所述之程序, 以 2-環戊基-2-苯基醋酸 (25 毫克, 0.122 毫莫耳) 取代 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸, 而得標題化合物, 為 TFA 鹽 (12 毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.03 (s, 2H), 1.16 (d, J=4.2 Hz, 3H), 1.25 (d, J=13.1 Hz, 3H), 1.38 (d, J=3.3 Hz, 3H), 1.48-1.60 (m, 4H), 1.74 (s, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.81-1.91 (m, 4H), 1.99 (s, 2H), 2.07 (s, 1H), 3.32 (d, J=9.7 Hz, 2H), 3.42 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.81 (s, 1H), 4.29-4.35 (m, 1H), 4.45 (dd, J=8.2, 3.6 Hz, 1H), 4.52-4.62 (m, 4H), 6.60-6.70 (m, 2H), 6.88-6.98 (m, 2H), 7.14-7.26 (m, 6H), 7.27-7.38 (m, 8H), 7.44 (dd, J=8.6, 2.6 Hz, 2H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.58 (dd, J=8.6, 2.6 Hz, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.93 (s, 1H); MS (ESI) m/z 888.3 (M+H)⁺。



實例 108

(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}雙
[1-(3-甲基-2-苯基丁醯基)四氫吡咯-2-羧醯胺]

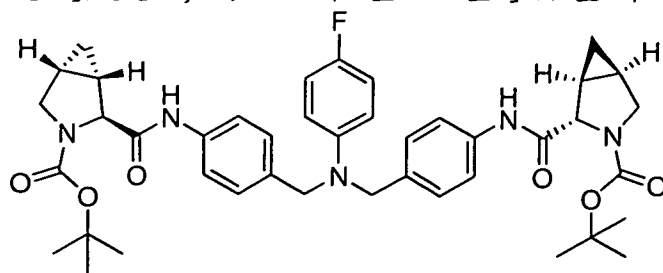
使得自實例 13D 之產物 (30 毫克, 0.058 毫莫耳) 接受實例 24E 中所述之程序, 以 3-甲基-2-苯基丁酸 (22 毫克, 0.122 毫莫耳) 取代 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸, 而得標題化合物, 為 TFA 鹽 (24 毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.41 (dd, J=6.7, 1.5 Hz, 2H), 0.56 (dd, J=6.6, 4.5 Hz, 4H), 0.75-0.84 (m, 2H), 0.94 (dd, J=8.4, 6.7 Hz, 4H), 1.20 (s, 3H), 1.73-1.88 (m, 5H), 1.96 (s, 3H), 2.10-2.24 (m, 4H), 3.37 (d, J=10.2 Hz, 2H), 4.27 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.43 (dd, J=8.3, 3.4 Hz, 2H), 4.53 (dd, J=16.5, 8.3 Hz, 4H), 6.61 (s, 3H), 6.83-6.93 (m, 3H), 7.08-7.34 (m, 11H), 7.35-7.44 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.53-7.59 (m, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.92 (s, 1H); MS (ESI) m/z 836.8 (M+H)⁺。



實例 109

[(1S)-1-{[(1S,2S,5R)-2-{[4-((4-氟苯基)[4-([(1S,2S,5R)-3-{(2S)-2-[(甲
氧羰基)胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-3-氮雙環并[3.1.0]己-2-基]羰
基]胺基)苄基]胺基}甲基)苯基]胺甲醯基]-3-氮雙環并[3.1.0]

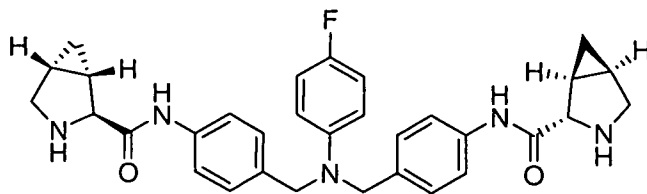
己-3-基]羰基}-2,2-二甲基丙基]胺基甲酸甲酯



實例 109A

(1S,1'S,2S,2'S,5R,5'R)-2,2'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(3-氮雙環并[3.1.0]己烷-3-羧酸)第三-丁酯

得自實例 13D 之產物與 (1S,2S,5R)-3-(第三-丁氧羰基)-3-氮雙環并[3.1.0]己烷-2-羧酸 (Tensiid) 係使用實例 41 中所述之方法進行，以提供 685 毫克 (96%) 標題化合物。MS (ESI; M+H) m/z = 740。



實例 109B

(1S,1'S,2S,2'S,5R,5'R)-N,N'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))雙(3-氮雙環并[3.1.0]己烷-2-羧醯胺)

得自實例 109A 之產物係使用實例 47B 中所述之方法進行，提供 458 毫克 (92%) 標題化合物。MS (ESI; M+H) m/z = 540。

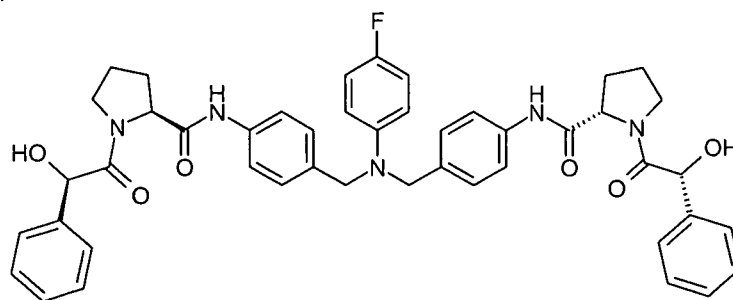
實例 109C

[(1S)-1-{[(1S,2S,5R)-2-{[4-((4-氟苯基)[4-((1S,2S,5R)-3-((2S)-2-((甲氧羰基)胺基]-3,3-二甲基丁醯基)-3-氮雙環并[3.1.0]己-2-基]羰

基}胺基)苄基]胺基}甲基)苯基]胺甲鹽基}-3-氮雙環并[3.1.0]

己-3-基]羰基}-2,2-二甲基丙基]胺基甲酸甲酯

得自實例 109B 之產物與 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸係使用實例 41 中所述之方法進行，提供 237 毫克 (73%) 標題化合物。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 0.20-0.30 (m, 2H) 0.81-0.91 (m, 2H) 0.92-1.03 (m, 18H) 1.67-1.79 (m, 4H) 3.64 (s, 6H) 3.72 (m, 2H) 3.92 (dd, J=9.81, 4.07 Hz, 2H) 4.03-4.13 (m, 2H) 4.21 (s, 2H) 4.53 (s, 4H) 4.72 (s, 2H) 6.67-6.73 (m, 2H) 6.79-6.86 (m, 2H) 7.20 (d, J=8.46 Hz, 4H) 7.48 (d, J=8.46 Hz, 4H)。

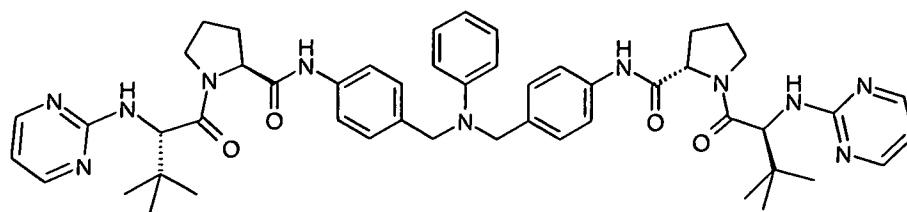


實例 110

(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}雙

{1-[(2R)-2-羥基-2-苯乙鹽基]四氫吡咯-2-羧鹽胺}

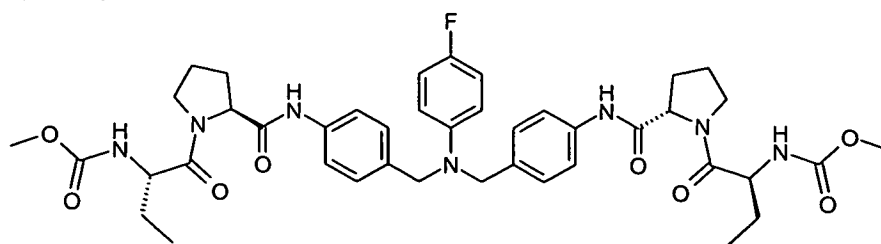
得自實例 13D 之產物 (0.045 克，0.087 毫莫耳) 與 (R)-2-羥基-2-苯基醋酸 (0.095 克，0.192 毫莫耳) 係按實例 25B 進行，而得標題化合物，為灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.71-1.88 (m, 4H) 1.88-2.06 (m, 4H) 3.09-3.18 (m, 2H) 3.62-3.73 (m, 2H) 4.40 (dd, J=8.13, 3.25 Hz, 2H) 4.57 (s, 4H) 5.26 (d, J=3.58 Hz, 2H) 5.50 (d, J=5.64 Hz, 2H) 6.65 (dd, J=9.27, 4.39 Hz, 2H) 6.92 (t, J=8.89 Hz, 2H) 7.13-7.23 (m, 6H) 7.27-7.33 (m, 2H) 7.33-7.42 (m, 6H) 7.53 (d, J=8.57 Hz, 4H) 10.00 (s, 2H)；MS ESI-m/z 782 (M-H)-。



實例 111

(2S,2'S)-N,N'-[(苯亞胺基)雙(甲烷二基苯-4,1-二基)]雙{1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(嘧啶-2-基胺基)丁醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}

使得自實例 79B 之產物 (0.05 克, 0.069 毫莫耳) 與 2-溴基嘧啶 (0.066 克, 0.414 毫莫耳) 溶於二甲亞砜 (1.5 毫升) 中, 以二異丙基乙胺 (0.072 毫升, 0.414 毫莫耳) 處理, 並在 100°C 下, 於密封管中, 在微波反應器中加熱 1.5 小時。將溶液倒入水中, 於醋酸乙酯中萃取, 濃縮, 及藉 combi-急驟式 12 克管柱純化, 以二氯甲烷中之 0-5% 甲醇溶離, 而得 0.004 克 (7%) 標題化合物, 為灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.04 (s, 18H) 1.81-1.94 (m, 4H) 1.97-2.07 (m, 2H) 2.07-2.18 (m, 2H) 3.63-3.72 (m, 2H) 3.96-4.04 (m, 2H) 4.40 (dd, J=7.92, 5.75 Hz, 2H) 4.59 (s, 4H) 4.68 (d, J=9.00 Hz, 2H) 6.51 (d, J=9.00 Hz, 2H) 6.57 (t, J=7.16 Hz, 1H) 6.62 (t, J=4.77 Hz, 2H) 6.66 (d, J=8.13 Hz, 2H) 7.04-7.11 (m, 2H) 7.17 (d, J=8.57 Hz, 4H) 7.51 (d, J=8.57 Hz, 4H) 8.29 (d, J=4.77 Hz, 4H) 9.98 (s, 2H); MS ESI-m/z 878.6 (M-H)⁻。



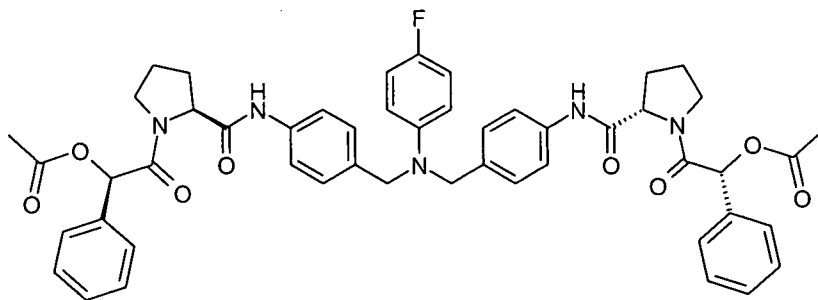
實例 112

([(4-氟苯基)亞胺基]雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四

氫吡咯-2,1-二基 [(2S)-1-酮基丁烷-1,2-二基]]雙胺基

甲酸二甲酯

得自實例 13D 之產物 (0.030 克, 0.058 毫莫耳) 與 (S)-2-(甲氧羰基胺基)丁酸 (0.021 克, 0.128 毫莫耳) 係按實例 25B 進行, 而得標題化合物, 為灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.90 (t, J=7.37 Hz, 6H) 1.52 (td, J=14.07, 6.89 Hz, 2H) 1.65 (td, J=13.61, 6.61 Hz, 2H) 1.81-1.93 (m, 4H) 1.95-2.05 (m, 2H) 2.08-2.20 (m, 2H) 3.52 (s, 6H) 3.56-3.67 (m, 2H) 3.68-3.81 (m, 2H) 4.12-4.23 (m, 2H) 4.42 (dd, J=8.02, 4.55 Hz, 2H) 4.55 (s, 4H) 6.63 (dd, J=9.22, 4.45 Hz, 2H) 6.91 (t, J=8.89 Hz, 2H) 7.16 (d, J=8.46 Hz, 4H) 7.30 (d, J=7.70 Hz, 2H) 7.50 (d, J=8.46 Hz, 4H) 9.94 (s, 2H); MS ESI- m/z 800 (M-H)⁻。

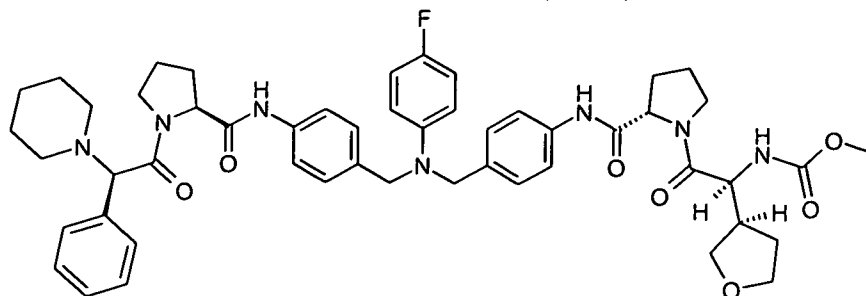


實例 113

二醋酸 [(4-氟苯基)亞胺基]雙[甲烷二基苯-4,1-二基胺甲酯基 (2S)四氫吡咯-2,1-二基 (1R)-2-酮基-1-苯基乙烷-2,1-二基]酯

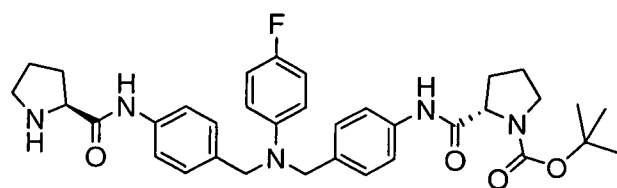
得自實例 13D 之產物 (0.030 克, 0.058 毫莫耳) 與 (R)-2-乙酯氧基-2-苯基醋酸 (0.025 克, 0.128 毫莫耳) 係按實例 25B 進行, 而得標題化合物, 為灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.74-2.01 (m, 8H) 2.02-2.09 (m, 6H) 3.07-3.15 (m, 2H) 3.79-3.88 (m, 2H) 4.38 (dd, J=7.75, 2.87 Hz, 2H) 4.57 (s, 4H) 5.98-6.23 (m, 2H) 6.65 (ddd, J=9.30, 4.36, 2.49 Hz, 2H) 6.92 (td, J=8.95, 3.04 Hz, 2H) 7.11-7.23 (m, 6H)

7.28-7.36 (m, 2H) 7.40-7.47 (m, 6H) 7.48-7.52 (m, 2H) 7.54 (d, J=8.57 Hz, 2H) 9.73-10.02 (m, 2H); MS ESI- m/z 866 (M-H)⁻。



實例 114

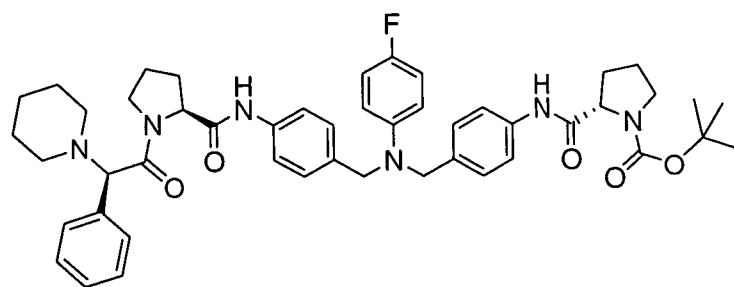
{(1S)-2-[(2S)-2-[(4-[(4-氟苯基){4-[(2S)-1-[(2R)-2-苯基-2-六氫吡啶-1-基乙醯基]四氫吡咯-2-基}羰基)胺基]苄基}胺基]甲基}苯基)胺甲醯基]四氫吡咯-1-基}-2-酮基-1-[(3R)-四氫呋喃-3-基]乙基}胺基甲酸甲酯



實例 114A

(S)-2-(4-(((4-氟苯基)(4-((S)-四氫吡咯-2-羧醯胺基)苄基)胺基)甲基)苯胺甲醯基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

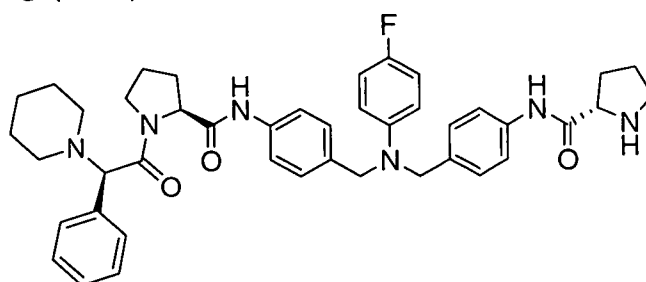
於環境溫度下，將實例 13C (2.25 克，3.14 毫莫耳) 在二氯甲烷 (20 毫升) 中之溶液以三氟醋酸處理，每 30 分鐘添加 1 毫升，總計 4 毫升。密切地監測反應，以達成雙-boc、單-boc 及未反應之化合物之良好分佈。將混合物以碳酸氫鈉溶液洗滌，於二氯甲烷中萃取，濃縮，並藉 combi-急驟式 40 克矽膠管柱，以二氯甲烷中之 0-40% 甲醇純化，而得 0.632 克 (33%) 含有單一 Boc 基團之標題化合物。



實例 114B

(S)-2-(4-(((4-氟苯基)(4-((S)-1-((R)-2-苯基-2-(六氫吡啶-1-基)乙酯基)四氫吡咯-2-羧醯胺基)苄基)胺基)甲基)苯胺甲酯基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

得自實例 114A 之產物 (0.26 克，0.42 毫莫耳) 與 (R)-2-苯基-2-(六氫吡啶-1-基)醋酸 (0.12 克，0.55 毫莫耳) 係按實例 81A 進行，而得 0.20 克 (58%) 標題化合物，為白色固體。



實例 114C

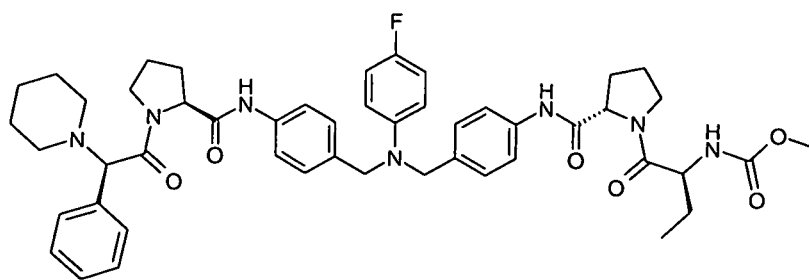
(S)-N-(4-(((4-氟苯基)(4-((S)-四氫吡咯-2-羧醯胺基)苄基)胺基)甲基)苯基)-1-((R)-2-苯基-2-(六氫吡啶-1-基)乙酯基)四氫吡咯-2-羧醯胺

在環境溫度下，使得自實例 114B 之產物 (0.20 克，0.24 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (3 毫升) 中，並以三氟醋酸 (2 毫升) 處理 2 小時。使溶液濃縮，溶於氯仿中之 25% 異丙醇內，以碳酸氫鈉溶液洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得 0.16 克 (91%) 標題化合物。

實例 114D

{(1S)-2-[(2S)-2-[(4-[(4-氟苯基){4-[(2S)-1-[(2R)-2-苯基-2-六氫吡啶-1-基乙醯基]四氫吡咯-2-基}羰基)胺基]苄基}胺基]甲基}苯基)胺甲醯基]四氫吡咯-1-基}-2-酮基-1-[(3R)-四氫呋喃-3-基]乙基}胺基甲酸甲酯

得自實例 114C 之產物 (0.040 克, 0.056 毫莫耳) 與 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-2-((R)-四氫呋喃-3-基)醋酸 (0.014 克, 0.067 毫莫耳) 係按實例 81A 進行, 而得標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.29-1.38 (m, 2H) 1.39-1.47 (m, 4H) 1.68-1.78 (m, 1H) 1.79-1.90 (m, 4H) 1.93-2.06 (m, 4H) 2.10-2.22 (m, 1H) 3.14-3.25 (m, 1H) 3.41-3.50 (m, 4H) 3.53 (s, 3H) 3.58-3.70 (m, 4H) 3.71-3.79 (m, 2H) 3.80-3.90 (m, 2H) 4.20-4.28 (m, 2H) 4.31 (dd, J=7.64, 4.07 Hz, 1H) 4.44 (dd, J=7.97, 4.93 Hz, 1H) 4.56 (s, 4H) 6.64 (dd, J=9.22, 4.34 Hz, 2H) 6.91 (t, J=8.95 Hz, 2H) 7.18 (d, J=8.13 Hz, 4H) 7.25-7.37 (m, 3H) 7.42 (d, J=6.83 Hz, 2H) 7.51 (dd, J=8.57, 1.84 Hz, 4H) 7.60 (d, J=8.02 Hz, 1H) 9.96 (s, 1H) 9.98 (s, 1H); MS ESI- m/z 900.6 (M-H)⁻。

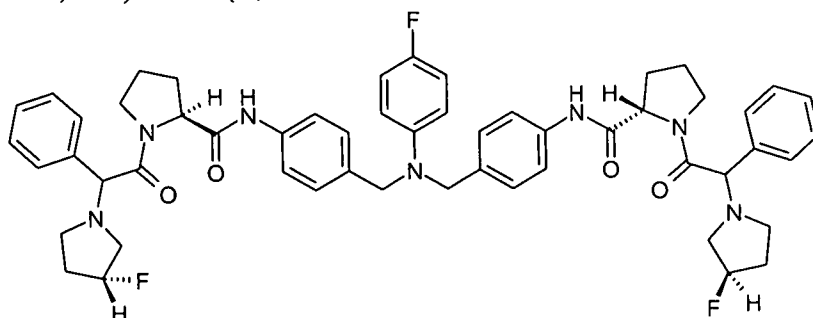


實例 115

[(1S)-1-[(2S)-2-[(4-[(4-氟苯基){4-[(2S)-1-[(2R)-2-苯基-2-六氫吡啶-1-基乙醯基]四氫吡咯-2-基}羰基)胺基]苄基}胺基]甲基}苯基)胺甲醯基]四氫吡咯-1-基}羰基)丙基]胺基甲酸甲酯

得自實例 114C 之產物 (0.040 克, 0.056 毫莫耳) 與 (S)-2-(甲氧

羰基胺基)丁酸(0.011克, 0.067毫莫耳)係按實例81A進行, 而得標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.90 (t, J=7.37 Hz, 3H) 1.29-1.37 (m, 2H) 1.39-1.47 (m, 4H) 1.47-1.58 (m, 1H) 1.61-1.72 (m, 1H) 1.75-2.06 (m, 6H) 2.08-2.20 (m, 1H) 3.39-3.50 (m, 1H) 3.52 (s, 3H) 3.56-3.64 (m, 1H) 3.69-3.77 (m, 1H) 3.79-3.90 (m, 1H) 4.14-4.21 (m, 1H) 4.24 (s, 1H) 4.31 (dd, J=7.81, 4.23 Hz, 1H) 4.43 (dd, J=7.92, 4.34 Hz, 1H) 4.56 (s, 4H) 6.64 (dd, J=9.27, 4.39 Hz, 2H) 6.91 (t, J=8.89 Hz, 2H) 7.17 (dd, J=8.51, 2.55 Hz, 4H) 7.27-7.36 (m, 3H) 7.42 (d, J=6.94 Hz, 2H) 7.51 (dd, J=8.51, 3.74 Hz, 4H) 9.95 (d, J=2.93 Hz, 2H); MS ESI- m/z 858.6 (M-H)-。

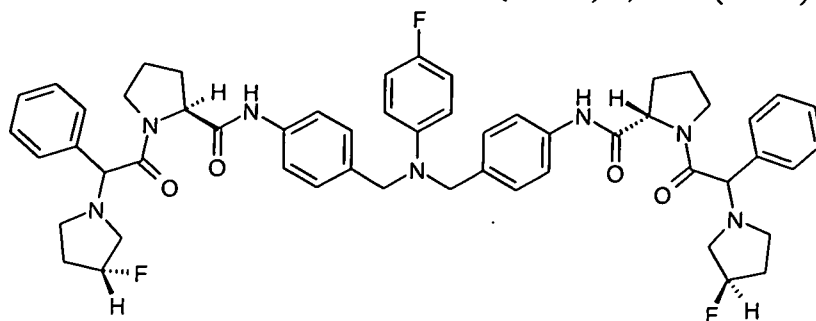


實例 116

(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}
雙(1-[(3R)-3-氟基四氫吡咯-1-基](苯基)乙醯基)四氫吡咯-2-
羧醯胺)

得自實例13D之產物與2-((R)-3-氟基四氫吡咯-1-基)-2-苯基醋酸係使用實例13E中所述之方法進行, 以二氯甲烷置換DMF, 而得三種立體異構物之混合物。實例116之標題化合物係為自層析溶離之第一種異構物。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.90-1.68 (m, 6H), 2.15-1.90 (m, 6H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 3H), 2.70 (dd, J=4.1, 10.7, 1H), 2.77 (d, J=11.2, 1H), 2.84 (d, J=11.4, 1H), 3.45-3.34 (m, 2H), 3.90-3.76 (m, 2H), 4.36-4.29 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.57

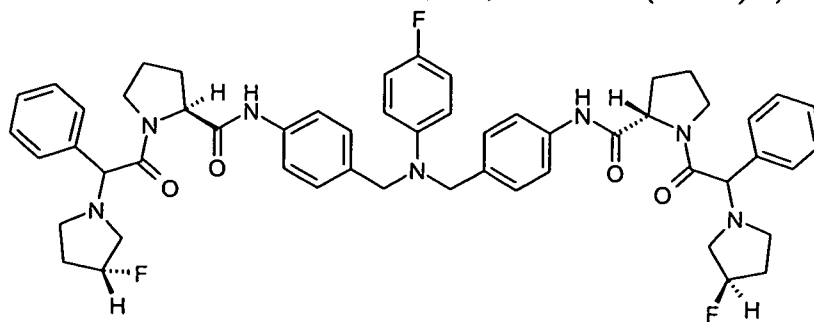
(s, 4H), 5.07 (t, J=5.6, 1H), 5.21 (t, J=5.6, 1H), 6.70-6.60 (m, 2H), 6.96-6.87 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.5, 4H), 7.38-7.27 (m, 6H), 7.46 (d, J=6.8, 4H), 7.53 (d, J=8.5, 4H), 9.97 (s, 2H). MS (ESI) m/z 926 (M+H)⁺, 924 (M-H)⁺。



實例 117

(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}雙
(1-{[(3R)-3-氟基四氫吡咯-1-基](苯基)乙醯基}四氫吡咯-2-
羧醯胺)

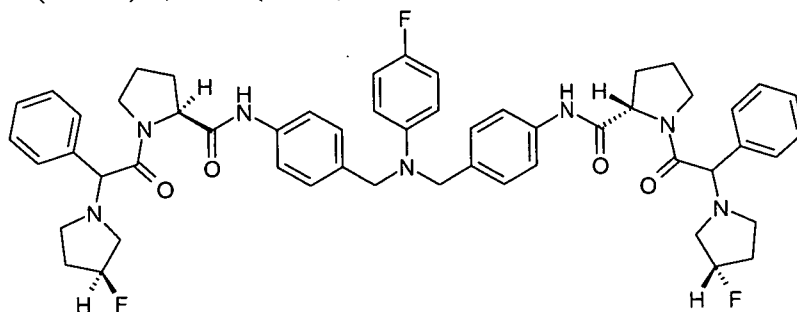
實例 117 之標題化合物係自實例 116 之純化而單離，為第二種溶離異構物。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.91-1.70 (m, 7H), 2.14-1.93 (m, 6H), 2.46-2.35 (m, 3H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.88-2.69 (m, 4H), 3.39 (dd, J=8.4, 17.4, 1H), 3.68 (td, J=5.5, 9.6, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.46 (dd, J=4.3, 8.4, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.57 (d, J=10.2, 3H), 5.07 (t, J=5.5, 1H), 5.21 (t, J=5.3, 1H), 6.65 (dt, J=4.4, 9.2, 2H), 6.92 (td, J=2.8, 9.1, 2H), 7.26-7.13 (m, 4H), 7.39-7.26 (m, 6H), 7.59-7.39 (m, 8H), 10.34-9.87 (m, 2H). MS (ESI) m/z 926 (M+H)⁺, 924 (M-H)⁺。



實例 118

(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}
雙(1-{[(3R)-3-氟基四氫吡咯-1-基](苯基)乙醯基}四氫吡咯-2-
羧醯胺)

實例 118 之標題化合物係自實例 116 之純化而單離，為第三種溶離異構物。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.00-0.77 (m, 8H), 1.94-1.69 (m, 6H), 2.15-1.94 (m, 6H), 2.87-2.69 (m, 2H), 3.73-3.52 (m, 2H), 4.61-4.40 (m, 7H), 5.06 (t, J=5.5, 1H), 5.21 (t, J=5.3, 1H), 6.64 (dt, J=4.4, 8.9, 2H), 6.91 (td, J=2.9, 8.9, 2H), 7.60-7.12 (m, 19H), 10.31-9.90 (m, 2H). MS (ESI) m/z 926 (M+H)⁺, 924 (M-H)⁺。

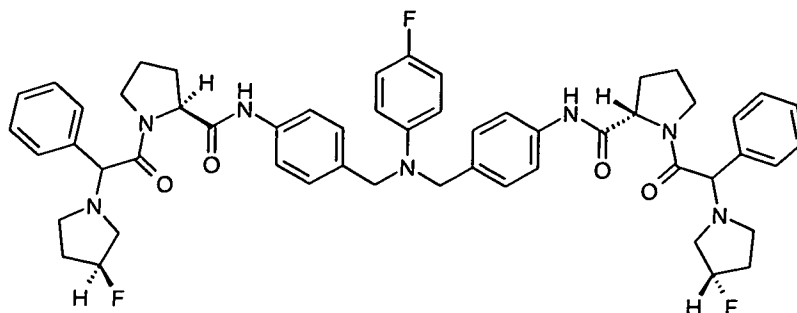


實例 119

(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}
雙(1-{[(3S)-3-氟基四氫吡咯-1-基](苯基)乙醯基}四氫吡咯-2-
羧醯胺)

得自實例 13D 之產物與 2-((S)-3-氟基四氫吡咯-1-基)-2-苯基醋酸係使用實例 13E 中所述之方法進行，以二氯甲烷置換 DMF，而得立體異構物之混合物。實例 119 之標題化合物係為自層析所溶離之第一種異構物。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.15-1.70 (m, 13H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.81-2.71 (m, 3H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.90-3.78 (m, 2H), 4.32 (dd, J=4.2, 7.9, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.57 (s, 4H), 5.06 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 6.70-6.60 (m, 2H), 6.97-6.86 (m, 2H), 7.19 (d,

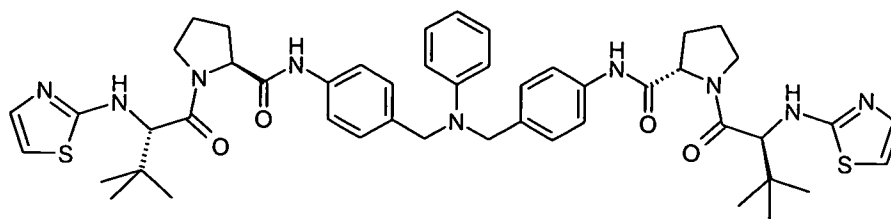
J=8.5, 5H), 7.39-7.24 (m, 7H), 7.46 (d, J=6.9, 4H), 7.53 (d, J=8.5, 4H), 9.96 (s, 2H). MS (ESI) m/z 925 (M+H)⁺。



實例 120

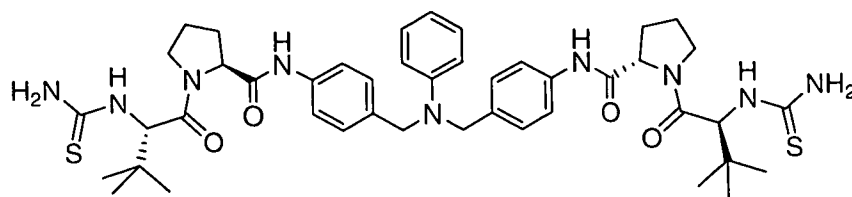
(2S,2'S)-N,N'-[[[4-氟苯基]亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)]
雙(1-[[[(3S)-3-氟基四氫吡咯-1-基](苯基)乙醯基]四氫吡咯-2-
羧醯胺)

實例 120 之標題化合物係單離自實例 119 之純化，為第二種溶離異構物。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.16-1.67 (m, 12H), 2.39 (dd, J=11.8, 19.9, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.91-2.70 (m, 4H), 3.44-3.33 (m, 2H), 3.66 (dt, J=6.1, 14.0, 1H), 3.92-3.78 (m, 1H), 4.32 (dd, J=4.2, 7.9, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.45 (dd, J=3.9, 8.2, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.57 (d, J=10.0, 4H), 5.06 (dd, J=3.5, 9.6, 1H), 5.25-5.15 (m, 1H), 6.65 (dt, J=4.4, 9.2, 2H), 6.92 (td, J=2.9, 9.1, 2H), 7.59-7.12 (m, 18H), 10.32-9.86 (m, 2H). MS (ESI) m/z 926 (M+H)⁺, 924 (M-H)⁺。



實例 121

(2S,2'S)-N,N'-[(苯亞胺基)雙(甲烷二基苯-4,1-二基)]雙{1-[(2S)-3,3-
二甲基-2-(1,3-噻唑-2-基胺基)丁醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}



實例 121A

(S,2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))雙
(1-((S)-3,3-二甲基-2-硫脲基丁醯基)四氫吡咯-2-羧醯胺)

於環境溫度下，使得自實例 79B 之產物 (0.075 克，0.104 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (2 毫升) 中，並以異硫氰酸苄基甲氧羰酯 (0.061 克，0.218 毫莫耳) 處理，且攪拌 4 小時。逐滴添加二乙胺 (0.50 毫升)，並將所形成之溶液攪拌 1 小時，然後濃縮至乾涸，而得標題化合物。

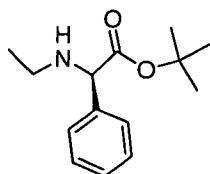
實例 121B

(2S,2'S)-N,N'-[(苯亞胺基)雙(甲烷二基苯-4,1-二基)]雙{1-[(2S)-3,3-二甲基-2-(1,3-噻唑-2-基胺基)丁醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}

使得自實例 121A 之產物 (0.087 克，0.103 毫莫耳) 溶於乙醇 (1 毫升) 中，並以氯乙醛 (0.040 毫升，0.310 毫莫耳) 處理，且將溶液在 70°C 下加熱 18 小時，此時，添加另外 0.04 毫升氯乙醛，以推動反應至完成。使溶液濃縮，並藉 combi-急驟式 12 克矽膠管柱純化，以二氯甲烷中之 0-5% 甲醇溶離，接著為第二個管柱，以二氯甲烷中之 0-15% 醋酸乙酯溶離，而得 3.5 毫克標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.02 (s, 18H) 1.46-1.65 (m, 4H) 1.67-1.77 (m, 1H) 1.79-1.91 (m, 4H) 2.08-2.20 (m, 1H) 3.63-3.71 (m, 2H) 4.43 (dd, J=7.92, 5.64 Hz, 2H) 4.56-4.63 (m, 6H) 6.54-6.61 (m, 3H) 6.66 (d, J=8.24 Hz, 2H) 6.96 (d, J=3.69 Hz, 2H) 7.07 (t,

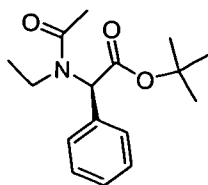
CC(=O)N(CC)C(=O)[C@H]1Cc2ccccc2C1=O[C@@H]1CC[C@H](C1)C(=O)Nc2ccc(cc2)CN(Cc3ccc(cc3)C(=O)N[C@@H]4CC[C@H](C4)C(=O)N(CC)C(=O)C5Cc6ccccc6C5=O)c4cc(F)cc4

羧醯胺)



(R)-2-(乙氨基)-2-苯基醋酸第三-丁酯

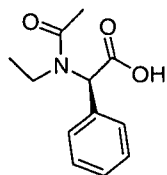
於(R)-2-氨基-2-苯基醋酸第三-丁酯鹽酸鹽(0.25克，1.026毫莫耳)在MeOH(10.26毫升)中之溶液內，添加10% Pd/C(0.080克，1.026毫莫耳)。使所形成之混合物冷卻至0℃，並添加乙醛(0.576毫升，10.26毫莫耳)。將所形成之混合物在0℃下攪拌10-15分鐘，移除冰浴，且將混合物放置於氫氣瓶下，並在室溫下攪拌45分鐘。使混合物經過矽藻土過濾，以甲醇洗滌，且使濾液於真空中濃縮，而得標題化合物(0.267克)。



實例 122B

(R)-2-(N-乙基乙醯胺基)-2-苯基醋酸第三-丁酯

將得自實例 122A 之產物 (0.267 克，1.135 毫莫耳) 在醋酸酐 (1.073 毫升，11.35 毫莫耳) 與吡啶 (0.918 毫升，11.35 毫莫耳) 中之溶液，於 98°C 下攪拌 2 小時。使混合物於 CH₂Cl₂ 與 1N HCl 溶液之間作分液處理，並將有機萃液分離，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析，使用 1-35% 醋酸乙酯在己烷中之溶劑梯度液純化，而得標題化合物 (0.083 克，27%)。



實例 122C

(R)-2-(N-乙基乙醯胺基)-2-苯基醋酸

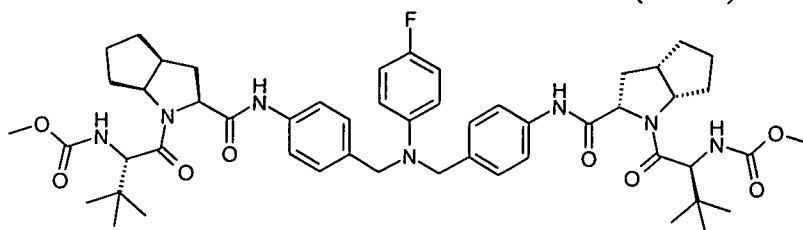
於得自實例 122B 之產物 (81 毫克，0.293 毫莫耳) 在 CH₂Cl₂ (3 毫升) 中之溶液內，添加 2,2,2-三氟醋酸 (1.5 毫升，0.293 毫莫耳)，並將所形成之混合物在室溫下攪拌 1 小時。使混合物於真空中濃縮，而得標題化合物 (50 毫克，77%)。

實例 122D

(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}
雙(1-{(2R)-2-[乙醯基(乙基)胺基]-2-苯乙醯基}四氫吡咯-2-
羧醯胺)

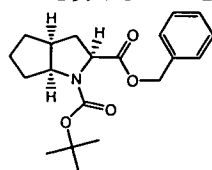
使得自實例 13D 之產物 (0.024 克，0.047 毫莫耳) 接受實例 24E 中所述之程序，以得自實例 122C 之產物取代 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸，而得標題化合物，為 TFA 鹽 (7 毫克)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.49-0.63 (m, 4H), 0.69-0.78 (m, 2H), 1.24 (s, 2H), 1.70-2.04 (m, 8H), 2.05-2.16 (m, 4H), 2.84-3.27 (m, 4H), 3.42-3.69 (m, 3H), 4.42-4.48 (m, 2H), 4.58 (s, 4H), 6.63-6.68 (m, 2H), 6.92 (t, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.20 (dd, $J=8.3, 3.8$ Hz, 4H), 7.31-7.50 (m, 11H), 7.51-7.64 (m, 6H), 9.62 (s, 1H), 10.05 (s, 1H); MS m/z 923.6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



實例 123

[[[(4-氟苯基)亞胺基]雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲酯基
(2S,3aS,6aS)-六氫環戊[b]吡咯-2,1(2H)-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮
基丁烷-1,2-二基]]雙胺基甲酸二甲酯



實例 123A

(2S,3aS,6aS)-六氫環戊[b]吡咯-1,2(2H)-二羧酸 2-苄基 1-第三-丁酯
於 (S,S,S)-2-氮雙環并[3,3,0]-辛烷-3-羧酸苄基酯鹽酸鹽 (0.50
克, 1.8 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (8.9 毫升) 中之溶液內, 在室溫下添
加二碳酸二-第三-丁酯 (0.45 毫升, 2.0 毫莫耳) 與 Hunig 氏鹼
(0.77 毫升, 4.4 毫莫耳), 而得黃褐色溶液。將混合物於室溫
下攪拌 2 小時, 然後以 CH_2Cl_2 稀釋, 以飽和碳酸氫鈉溶液與
鹽水洗滌。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在減壓
下濃縮, 提供標題化合物 (0.56 克, 91% 產率)。

(2S,3aS,6aS)-1-(第三-丁氧羰基)八氫環戊[b]吡咯-2-羧酸

CC(C)(C)OC(=O)N1C(=O)C2CCC1C2C(=O)Nc3ccc(cc3)CN(Cc4ccc(cc4)NC(=O)N5C(=O)C6CCC5C6C(=O)OC(C)(C)C)c7ccc(F)cc7

(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-2,2'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(六氫環戊[b]吡咯-1(2H)-羧酸)第三-丁酯

Chemical structure of compound 10: N[C@@H]1Cc2ccccc2C(=O)N1c3ccc(cc3)C(F)c4ccc(cc4)N[C@@H]5Cc6ccccc6C(=O)N5

(2S,2'S,3aS,3a'S,6aS,6a'S)-N,N'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))雙(八氫環戊[b]吡咯-2-羧醯胺)

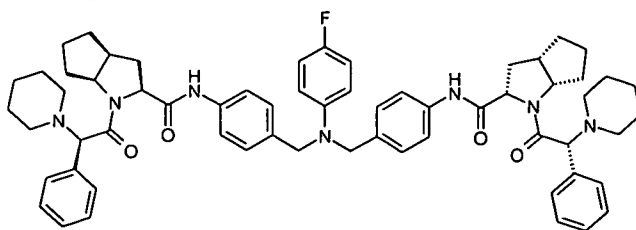
- 260 -

之產物取代得自實例 13C 之產物而製成，提供標題化合物 (0.17 克，81%)。

實例 123E

[[[(4-氟苯基)亞胺基]雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲酯基
(2S,3aS,6aS)六氫環戊[b]吡咯-2,1(2H)-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮
基丁烷-1,2-二基]]雙胺基甲酸二甲酯

標題化合物係使用得自實例 13E 之方法，以得自實例 123D 之產物取代得自實例 13D 之產物而製成，提供標題化合物 (75 毫克，41% 產率)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 7.52-7.43 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 4H), 6.83 (t, J=8.6, 2H), 6.74-6.67 (m, 2H), 4.73-4.65 (m, 2H), 4.59-4.50 (m, 6H), 4.39 (bs, 2H), 3.65 (s, 6H), 2.85-2.74 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.19 (d, J=8.0, 2H), 2.09-1.90 (m, 4H), 1.89-1.56 (m, 8H), 1.03 (s, 18H). MS (ESI; M+H) m/z = 939。

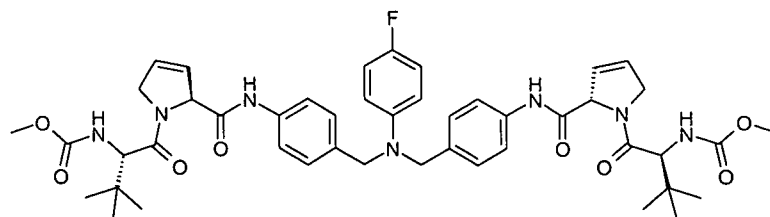


實例 124

(2S,3aS,6aS,2'S,3a'S,6a'S)-N,N'-[[[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)]雙{1-[(2R)-2-苯基-2-六氫吡啶-1-基乙酯基]八氫環戊[b]吡咯-2-羧基胺}

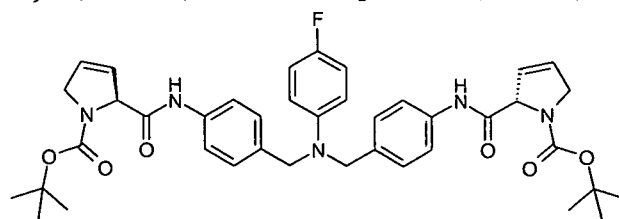
於得自實例 123D 之產物 (0.17 克，0.29 毫莫耳)、(R)-2-苯基-2-(六氫吡啶-1-基)醋酸-TFA 鹽 (0.21 克，0.67 毫莫耳) 及 HATU (0.24 克，0.64 毫莫耳) 在 CH₂Cl₂ (2.9 毫升) 中之混合物內，添加 Hunig 氏鹼 (0.41 毫升，2.3 毫莫耳)，並將反應物在室溫下攪

拌1小時。然後，使混合物於減壓下濃縮，且藉管柱層析純化，以己烷中之30-70%醋酸乙酯溶離，提供標題化合物(39毫克，13%產率)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 7.54-7.43 (m, 8H), 7.38-7.30 (m, 6H), 7.23-7.17 (m, 4H), 6.84 (t, J=8.6, 2H), 6.72 (dd, J=4.2, 9.2, 2H), 4.54 (bs, 4H), 4.46 (t, J=8.3, 2H), 4.31 (dd, J=8.1, 13.9, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.53-2.44 (m, 3H), 2.42-2.24 (m, 8H), 2.17-2.04 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.83-1.64 (m, 7H), 1.55 (s, 10H), 1.43 (s, 4H). MS (ESI; M+H) m/z = 999。



實例 125

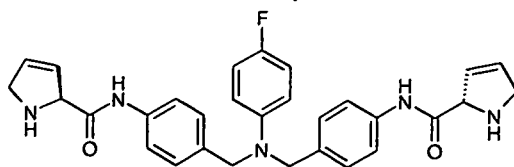
[(1S)-1-{[(2S)-2-{[4-((4-氟苯基)[4-({[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-2,5-二氫-1H-吡咯-2-基]羰基}胺基)苄基]胺基}甲基)苯基]胺甲醯基]-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基]羰基}-2,2-二甲基丙基]胺基甲酸甲酯



實例 125A

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(2,5-二氫-1H-吡咯-1-羧酸)第三-丁酯
標題化合物係使用得自實例 13C 之方法，以(S)-1-(第三-丁氧羰基)-2,5-二氫-1H-吡咯-2-羧酸取代N-(第三-丁氧羰基)-L-脯

胺酸而製成，提供標題化合物(0.64 克，96% 產率)。



實例 125B

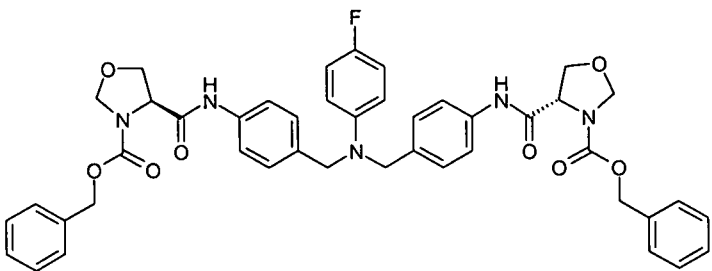
(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))雙
(2,5-二氫-1H-吡咯-2-羧醯胺)

標題化合物係使用得自實例 13D 之方法，以得自實例 125A 之產物取代得自實例 13C 之產物而製成，提供標題化合物(0.50 克，109% 產率)。

實例 125C

[(1S)-1-[[[(2S)-2-{[4-({[4-氟苯基][4-({[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-2,5-二氫-1H-吡咯-2-基]羰基}胺基)苄基]胺基}甲基)苯基]胺甲醯基]-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基]羰基]-2,2-二甲基丙基]胺基甲酸甲酯

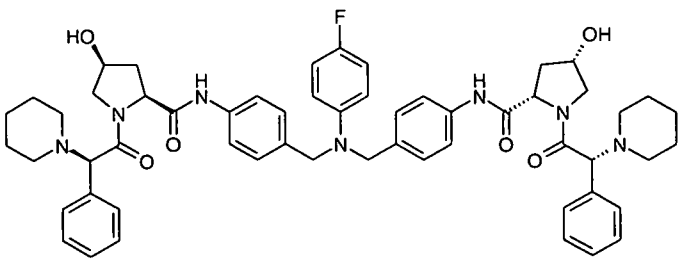
標題化合物係使用得自實例 13E 之方法，以得自實例 125B 之產物取代得自實例 13D 之產物而製成，提供標題化合物(0.15 克，45% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.13 (s, 2H), 7.51 (d, J=8.5, 4H), 7.23 (d, J=8.7, 2H), 7.18 (d, J=8.5, 4H), 6.91 (t, J=8.9, 2H), 6.63 (dd, J=9.2, 4.4, 2H), 6.06 (dd, J=6.3, 1.8, 2H), 5.88 (dd, J=6.2, 2.1, 2H), 5.20-5.13 (m, 2H), 4.61-4.51 (m, 6H), 4.49-4.39 (m, 2H), 4.15 (d, J=8.7, 2H), 3.54 (s, 6H), 0.99 (s, 18H). MS (ESI; M+H) m/z = 855。



實例 126

(4S,4'S)-4,4'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基胺甲
酯基)}雙(1,3-四氫呋唑-3-羧酸)二苄酯

得自實例 13B 之產物 (100 毫克，0.311 毫莫耳) 與 (S)-3-(苄氧
羰基)四氫呋唑-4-羧酸 (195 毫克，0.778 毫莫耳) 係使用實例 43
中所述之方法進行，而得 215 毫克 (88%) 標題化合物。¹H NMR
(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 10.09 (s, 2H), 7.51 (d, J=7.1 Hz, 4H), 7.36
(m, 4H), 7.18 (m, 10H), 6.91 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.64 (m, 2H), 5.13 (m, 2H),
5.03 (m, 2H), 4.93 (m, 4H), 4.58 (bs, 4H), 4.48 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.01
(m, 2H)。



實例 127

(2S,4S,2'S,4'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二
基)}雙{4-羥基-1-[(2R)-2-苯基-2-六氫吡啶-1-基乙酯基]四氫吡
咯-2-羧酰胺}

實例 127A

(2S,4S)-1-(第三-丁氧羰基)-4-羥基四氫吡咯-2-羧酸

於 (2S,4S)-4-羥基四氫吡咯-2-羧酸 (3.9 克，29.7 毫莫耳) 在 THF

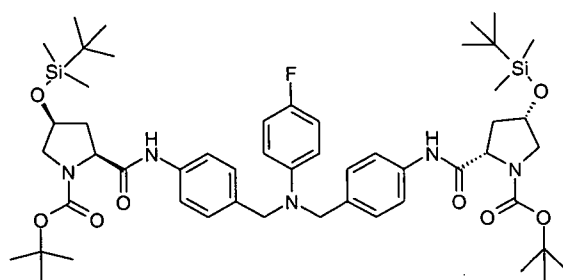
(26.7 毫升)與水(13.3 毫升)中之溶液內，添加二碳酸二-第三-丁酯(7.14 克，32.7 毫莫耳)與氫氧化鈉(2.0N，22.9 毫升，45.8 毫莫耳)，並將混合物在室溫下攪拌過夜。然後，於此混合物中添加 10% 檸檬酸(50 毫升)，接著為 EtOAc，且以水與鹽水萃取。使有機萃液脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得 5.31 克(77%)標題化合物。MS (ESI) m/z 232 (M+H)⁺。

實例 127B

(2S,4S)-1-(第三-丁氧羰基)-4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)四

氫吡咯-2-羧酸

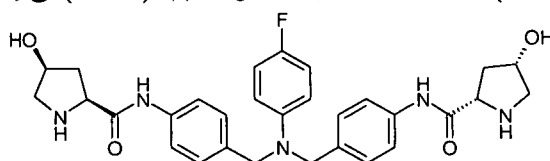
於實例 127A(5.31 克，22.96 毫莫耳)與咪唑(7.82 克，115 毫莫耳)在二氯甲烷(106 毫升)與 DMF (21.3 毫升)中之溶液內，添加氯化第三-丁基二甲基矽烷(7.61 克，50.5 毫莫耳)，並將混合物在室溫下攪拌過夜。然後，於混合物中添加水(425 毫升)，且將溶液以 EtOAc 萃取，並使有機萃液濃縮成殘留物，使其溶於 25% EtOAc 與 75% 己烷中，接著以鹽水萃取，且使有機萃液濃縮成固體。使所形成之固體溶於甲醇(65 毫升)與水(85 毫升)中，然後添加氫氧化鋰單水合物(1.93 克，46 毫莫耳)，並將溶液在室溫下攪拌 2 小時。接著，添加水(106 毫升)與 1N 鹽酸水溶液，直到 pH 值為 2 止。然後，將混合物以 25% EtOAc 與 75% 己烷之混合物萃取，使有機萃液脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得標題化合物，為無色固體。MS (ESI) m/z 346 (M+H)⁺。



實例 127C

(3S,3'S,5S,5'S)-5,5'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(3-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)四氫吡咯-1-羧酸)第三-丁酯

實例 127B 之產物 (161 毫克，0.467 毫莫耳) 與得自實例 13B 之產物 (50 毫克，0.156 毫莫耳) 係使用實例 43 中所述之方法進行，而得 110 毫克 (72%) 標題化合物。MS (ESI) m/z 977 (M+H)⁺。



實例 127D

(2S,2'S,4S,4'S)-N,N'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))雙(4-羥基四氫吡咯-2-羧醯胺)

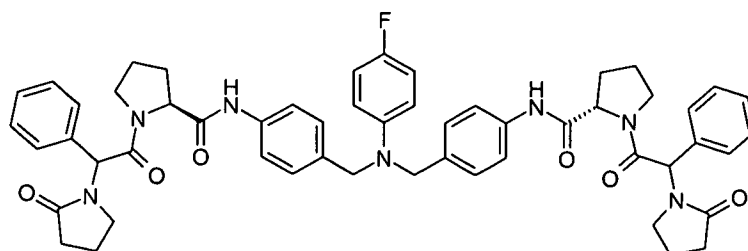
使實例 127C 之產物 (110 毫克，0.113 毫莫耳) 溶於三氟醋酸 (6 毫升)、水 (0.2 毫升) 及二氯甲烷 (0.3 毫升) 中，並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。然後，使混合物濃縮成油狀物，使其溶於 75% CHCl₃ 與 25% 異丙醇中，接著以飽和碳酸氫鈉水溶液萃取，將有機萃液分離，脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得標題化合物，為無色固體。MS (ESI) m/z 548 (M+H)⁺。

實例 127E

(2S,4S,2'S,4'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二

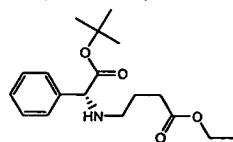
基))雙{4-羥基-1-[(2R)-2-苯基-2-六氫吡啶-1-基乙醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}

得自實例 127D 之產物 (30 毫克, 0.055 毫莫耳) 與 (R)-2-苯基-2-(六氫吡啶-1-基)醋酸 (36 毫克, 0.164 毫莫耳) 係使用實例 43 中所述之方法進行, 而得 8 毫克 (15%) 標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9.97 (s, 2H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 4H), 7.40 (m, 4H), 7.30 (m, 6H), 7.19 (d, J=8.6 Hz, 4H), 6.91 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.63 (m, 2H), 5.27 (d, J=6.6 Hz, 2H), 4.56 (bs, 4H), 4.24 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.32 (m, 8H), 1.74 (m, 2H), 1.42 (m, 8H), 1.35 (m, 4H)。



實例 128

(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}雙{1-[(2-酮基四氫吡咯-1-基)(苯基)乙醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}

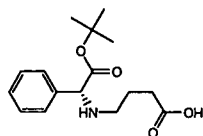


實例 128A

(R)-4-(2-第三-丁氧基-2-酮基-1-苯基乙胺基)丁酸乙酯

將 (R)-2-胺基-2-苯基醋酸第三-丁酯鹽酸鹽 (0.5 克, 2.051 毫莫耳)、4-溴基丁酸乙酯 (0.44 克, 2.26 毫莫耳) 及 K₂CO₃ (1.13 克, 8.21 毫莫耳) 在 CH₃CN (10 毫升) 中之混合物加熱至 50°C, 歷經 40 小時。將混合物以 EtOAc 稀釋, 然後以 H₂O 與鹽水洗

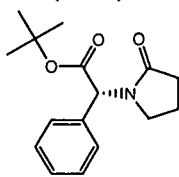
滌。接著，使有機物質脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及濃縮。藉層析純化(矽膠，40% EtOAc 在己烷中)，而得 486 毫克 (74%) 標題化合物。MS (ESI) m/z 322 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。



實例 128B

(R)-4-(2-(第三-丁氧基-2-酮基-1-苯基乙胺基)丁酸

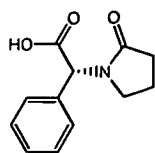
於環境溫度下，將實例 128A 之產物 (480 毫克，1.49 毫莫耳) 與 NaOH (299 毫克，7.47 毫莫耳) 在 MeOH (10 毫升) 中攪拌 1 小時。於混合物中添加 HCl (1M)，並以 EtOAc 萃取。將有機物質以鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及濃縮，而得 310 毫克 (71%) 標題化合物。MS (ESI) m/z 294 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。



實例 128C

(R)-2-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-2-苯基醋酸第三-丁酯

將吡啶 (5 毫升) 與二甲基甲醯胺 (5 毫升) 中之實例 128B 之產物 (307 毫克，1.05 毫莫耳) 與 N1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽 (602 毫克，3.14 毫莫耳) 於環境溫度下攪拌 16 小時。將混合物以 EtOAc 稀釋，並以 H_2O 與鹽水洗滌。使有機物質脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及濃縮。藉層析純化(矽膠，60% EtOAc 在己烷中)，而得 249 毫克 (86%) 標題化合物。MS (ESI) m/z 276 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。



實例 128D

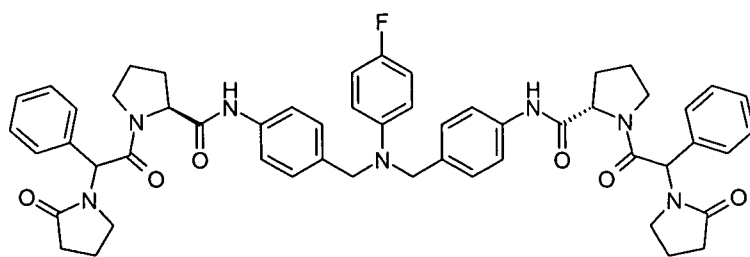
(R)-2-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-2-苯基醋酸

將三氟醋酸 (5 毫升) 中之實例 128C 之產物 (245 毫克, 0.89 毫莫耳) 於環境溫度下攪拌 2 小時。使混合物濃縮, 而得 201 毫克 (100%) 標題化合物。MS (ESI) m/z 276 ($M+H$)⁺。

實例 128E

(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}
雙{1-[(2S)-2-(2-酮基四氫吡咯-1-基)-2-苯乙醯基]四氫吡咯-2-
羧醯胺}

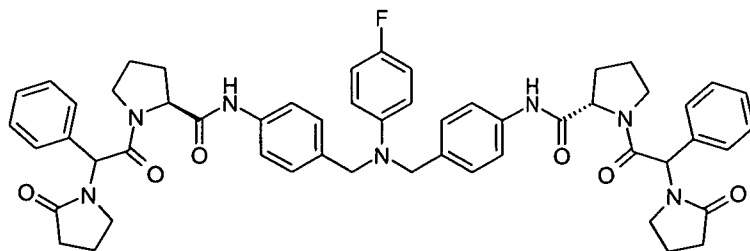
實例 128D 之產物 (42.5 毫克, 0.194 毫莫耳) 與實例 13E (50 毫克, 0.087 毫莫耳) 係使用實例 7F 中所述之方法進行, 而得三種立體異構物。標題化合物係為第一種溶離異構物, 且以飽和 NaHCO_3 水溶液使 HPLC 溶離份中和, 接著以異丙醇/ CH_2Cl_2 之混合物 (1:3 比例; 3 x 100 毫升) 萃取, 並單離標題化合物。實例 129 之標題化合物係第二個溶離, 而實例 130 之標題化合物係第三個溶離。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.72-2.00 (m, 5H), 2.03-2.14 (m, 2H), 2.27-2.34 (m, 6H), 2.94 (td, $J=8.81$, 5.80 Hz, 2H), 3.16 (s, 6H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.65 (td, $J=8.67$, 6.07 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.44 (dd, $J=8.29$, 4.39 Hz, 2H), 4.55 (s, 4H), 6.59-6.65 (m, 2H), 6.90 (t, $J=8.89$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=8.57$ Hz, 4H), 7.23 (d, $J=6.94$ Hz, 4H), 7.30-7.41 (m, 6H), 7.53 (d, $J=8.46$ Hz, 4H), 9.94 (s, 2H). MS (ESI) m/z 919 ($M+H$)⁺。



實例 129

(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}雙
{1-[(2-酮基四氫吡咯-1-基)(苯基)乙醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}

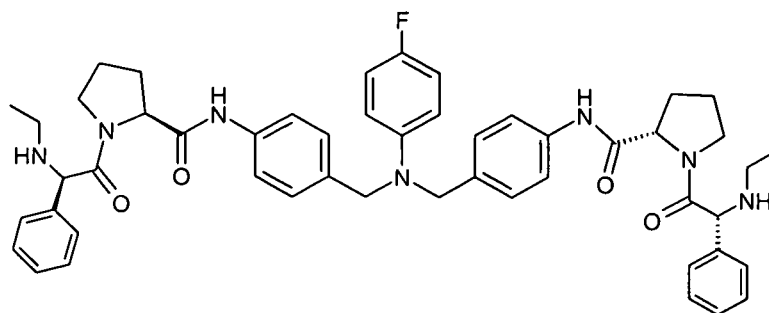
標題化合物實例 129 為關於實例 128E 程序中所述之第二個溶離化合物。HPLC 溶離份係以飽和 NaHCO_3 水溶液中中和，接著以異丙醇/ CH_2Cl_2 之混合物 (1:3 比例；3 x 100 毫升) 萃取，且單離，而得 26 毫克 (25%) 標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.73-2.00 (m, 10H), 2.04-2.21 (m, 2H), 2.23-2.36 (m, 4H), 2.63-2.70 (m, 2H), 2.90-3.03 (m, 2H), 3.16 (s, 6H), 3.47-3.61 (m, 4H), 3.60-3.72 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.46 (td, $J=8.13, 4.88$ Hz, 2H), 4.56 (s, 4H), 5.94 (d, $J=3.04$ Hz, 2H), 6.64 (dd, $J=9.27, 4.39$ Hz, 2H), 6.91 (t, $J=8.89$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J=8.40, 5.15$ Hz, 6H), 7.23 (d, $J=6.94$ Hz, 1H), 7.32-7.43 (m, 8H), 7.54 (d, $J=8.46$ Hz, 4H), 9.94 (s, 1H), 10.08 (s, 1H). MS (ESI) m/z 919 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。



實例 130

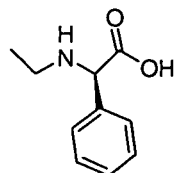
(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}雙
{1-[(2-酮基四氫吡咯-1-基)(苯基)乙醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}

標題化合物實例 130 為關於實例 128E 程序中之所述第三種溶離化合物。HPLC 溶離份係以飽和 NaHCO_3 水溶液中中和，接著以異丙醇/ CH_2Cl_2 之混合物 (1:3 比例；3 x 100 毫升) 萃取，且單離，而得 13 毫克 (12%) 標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.73-1.92 (m, 10H), 2.11-2.34 (m, 7H), 2.64-2.72 (m, 4H), 2.95-3.04 (m, 2H), 3.47-3.63 (m, 6H), 4.43-4.51 (m, 2H), 4.57 (s, 4H), 5.94 (s, 2H), 6.65 (dd, $J=9.22, 4.45$ Hz, 2H), 6.91 (t, $J=8.89$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.57$ Hz, 4H), 7.34-7.43 (m, 10H), 7.55 (d, $J=8.46$ Hz, 4H), 10.09 (s, 2H). MS (ESI) m/z 919 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



實例 131

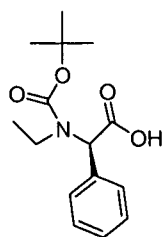
(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}雙
{1-[(2R)-2-(乙胺基)-2-苯乙醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}



實例 131A

(R)-2-(乙胺基)-2-苯基醋酸

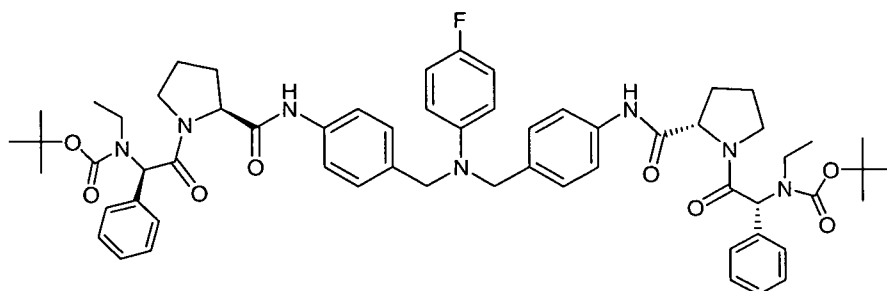
使得自實例 122A 之產物接受實例 122C 中所述之程序，而得標題化合物。



實例 131B

(R)-2-(第三-丁氧羰基(乙基)胺基)-2-苯基醋酸

於得自實例 131A 之產物 (0.23 克，1.28 毫莫耳) 在 MeOH (5 毫升) 中之溶液內，添加 Hunig 氏鹼 (0.90 毫升，5.13 毫莫耳) 與二碳酸二-第三-丁酯 (0.56 克，2.57 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 22 小時，並於 CH₂Cl₂ 與 1N HCl 溶液之間作分液處理。使有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析，使用 0-4% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中之溶劑梯度液純化，而得標題化合物 (0.086 克，24%)。



實例 131C

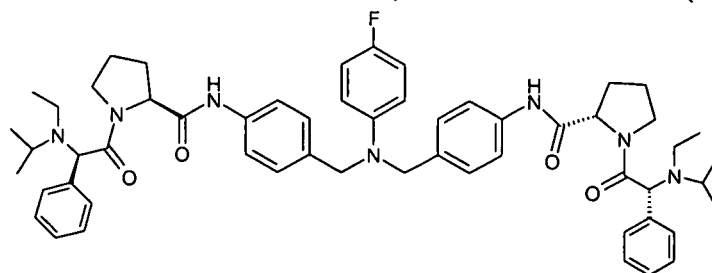
(1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(四氫吡咯-2,1-二基))雙(2-酮基-1-苯基乙烷-2,1-二基)雙(乙基胺基甲酸)第三-丁酯

使得自實例 13D 之產物 (0.062 克，0.120 毫莫耳) 接受實例 2 中所述之程序，以得自實例 131B 之產物取代 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸，而得標題化合物 (0.0427 克，34%)。

實例 131D

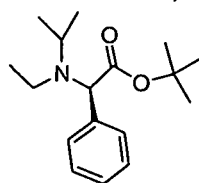
(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}雙
{1-[(2R)-2-(乙胺基)-2-苯乙醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}

於得自實例 131C 之產物 (0.043 克, 0.041 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (1.5 毫升) 中之溶液內, 添加 2,2,2-三氟醋酸 (0.75 毫升, 0.041 毫莫耳), 並將此溶液在室溫下攪拌 45 分鐘。使混合物於 CH_2Cl_2 與飽和 NaHCO_3 水溶液之間作分液處理, 且使有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥。濾出乾燥劑, 並在真空中移除溶劑, 而得標題化合物 (18 毫克, 51%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.98 (q, $J=6.9$ Hz, 6H), 1.70-2.26 (m, 10H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.37 (dd, $J=7.9, 3.7$ Hz, 2H), 4.56 (d, $J=3.9$ Hz, 4H), 6.61-6.69 (m, 2H), 6.88-6.96 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 4H), 7.24-7.42 (m, 10H), 7.46-7.58 (m, 4H), 9.97 (d, $J=9.7$ Hz, 2H); MS m/z 838.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



實例 132

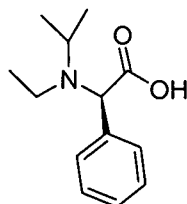
(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}雙
(1-{(2R)-2-[乙基(1-甲基乙基)胺基]-2-苯乙醯基}四氫吡咯-2-
羧醯胺)



實例 132A

(R)-2-(乙基(異丙基)胺基)-2-苯基醋酸第三-丁酯

於得自實例 122A 之產物 (0.098 克，0.416 毫莫耳) 在 EtOH (5 毫升) 中之溶液內，添加丙酮 (0.031 毫升，0.416 毫莫耳)、醋酸 (0.024 毫升，0.416 毫莫耳) 及氰基硼氫化鈉 (0.039 克，0.625 毫莫耳)，並將所形成之混合物在室溫下攪拌 8 小時。使混合物於 CH₂Cl₂ 與飽和 NaHCO₃ 水溶液之間作分液處理，且使有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使粗產物於矽膠上藉管柱層析，使用 0-1% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中之溶劑梯度液純化，而得標題化合物 (0.0352 克，31%)。



實例 132B

(R)-2-(乙基(異丙基)胺基)-2-苯基醋酸

使得自實例 132A 之產物 (0.035 克，0.13 毫莫耳) 接受實例 122C 中所述之程序，而得標題化合物 (0.027 克)。

實例 132C

(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}雙(1-{(2R)-2-[乙基(1-甲基乙基)胺基]-2-苯乙醯基}四氫吡咯-2-羧醯胺)

使得自實例 13D 之產物 (0.030 克，0.058 毫莫耳) 接受實例 13E 中所述之程序，以得自實例 132B 之產物取代 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸，而得標題化合物 (0.011 克，21%)。

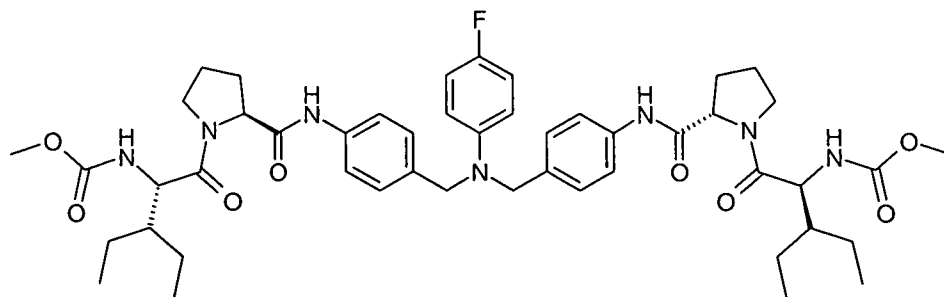
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.78-1.02 (m, 6H), 1.14 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.21-1.35 (m, 12H), 1.39 (d, J=6.4 Hz, 4H), 1.73-2.18 (m, 8H),

COC(=O)N[C@H](C1CCCC1)C(=O)N2CCCC2C(=O)Nc3ccc(cc3)CN(Cc4ccc(cc4)N(C)Cc5ccc(cc5)F)Cc6ccc(cc6)Nc7ccc(cc7)C(=O)N[C@@H](C1CCCC1)C(=O)N2CCCC2C(=O)OCCOC(=O)N[C@@H](CO)C(=O)N1CCCC1C(=O)Nc2ccc(cc2)CN(Cc3ccc(cc3)NC(=O)N4CCCC4C(=O)N[C@@H](CO)C(=O)OC)C5=CC=C(C=C5)F

- 275 -

[[[(4-氟苯基)亞胺基]雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲鹽基(2S)四
氫吡咯-2,1-二基[(2S)-4-羥基-1-酮基丁烷-1,2-二基}]]雙胺基
甲酸二甲酯

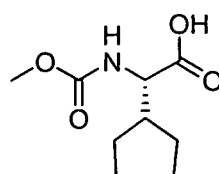
得自實例 13D 之產物 (0.035 克, 0.068 毫莫耳) 與 (S)-4-羥基
-2-(甲氧羰基胺基)丁酸 (0.027 克, 0.149 毫莫耳) 係按實例 25B
進行, 而得標題化合物, 為灰白色固體。¹H NMR (400 MHz,
DMSO-D₆) δ ppm 1.58-1.70 (m, 2H) 1.75-1.82 (m, 2H) 1.84-2.04 (m, 6H)
2.07-2.17 (m, 2H) 3.42-3.50 (m, 4H) 3.50-3.54 (m, 6H) 3.68 (t, J=6.45 Hz,
4H) 4.37-4.47 (m, 4H) 4.55 (s, 4H) 4.61 (t, J=4.93 Hz, 2H) 6.63 (dd, J=9.22,
4.34 Hz, 2H) 6.91 (t, J=8.89 Hz, 2H) 7.16 (d, J=8.46 Hz, 4H) 7.34 (d, J=7.70
Hz, 2H) 7.50 (d, J=8.46 Hz, 4H) 9.94 (s, 2H); MS ESI+ m/z 834.4 (M+H)⁺。



實例 135

[[[(4-氟苯基)亞胺基]雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲鹽基(2S)四
氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-乙基-1-酮基戊烷-1,2-二基}]]雙胺基

甲酸二甲酯



實例 135A

(S)-3-乙基-2-(甲氧羰基胺基)戊酸

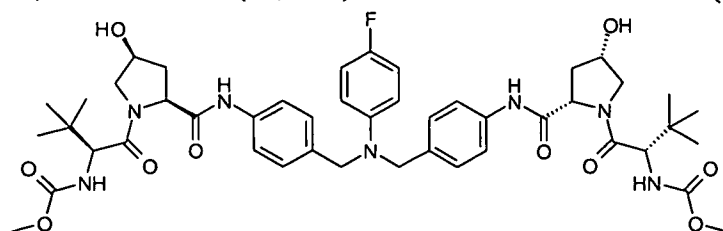
(S)-2-胺基-3-乙基戊酸 (1.0 克, 6.89 毫莫耳) 係按實例 25A 進

行，而得 1.02 克 (73%) 標題化合物，為蠟狀固體。

實例 135B

([(4-氟苯基)亞胺基]雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲酯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-乙基-1-酮基戊烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

得自實例 13D 之產物 (0.040 克，0.078 毫莫耳) 與得自實例 135A 之產物 (0.035 克，0.171 毫莫耳) 係按實例 25B 進行，而得標題化合物，為灰白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.59-0.93 (m, 12H) 1.05-1.36 (m, 6H) 1.37-1.50 (m, 2H) 1.54-1.70 (m, 2H) 1.78-1.97 (m, 3H) 2.08-2.21 (m, 2H) 3.41-3.49 (m, 2H) 3.51-3.64 (m, 9H) 3.74-3.85 (m, 2H) 4.27-4.48 (m, 4H) 4.55 (s, 4H) 6.63 (dd, J=9.22, 4.34 Hz, 2H) 6.90 (t, J=8.89 Hz, 2H) 7.17 (d, J=8.24 Hz, 4H) 7.20-7.38 (m, 2H) 7.47-7.55 (m, 4H) 9.71-10.24 (m, 2H); MS ESI- m/z 884.6 (M-H)⁻。

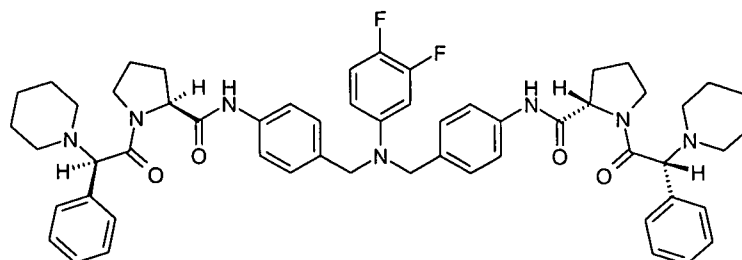


實例 136

([(4-氟苯基)亞胺基]雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲酯基[(2S,4S)-4-羥基四氫吡咯-2,1-二基][(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

得自實例 127D 之產物 (30 毫克，0.057 毫莫耳) 與 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸 (26.8 毫克，0.142 毫莫耳) 係使用實例 43 中所述之方法進行，而得 8.5 毫克 (15%) 標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9.97 (s, 2H), 7.49 (d, J=7.6 Hz, 4H),

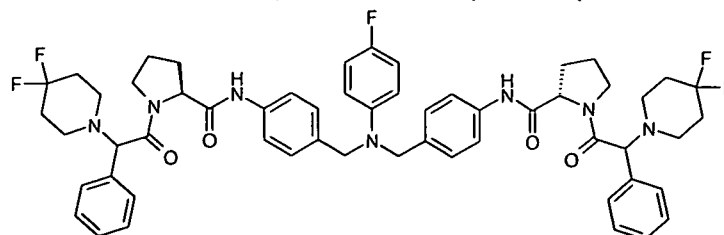
7.17 (d, J=7.6 Hz, 4H), 7.10 (m, 2H), 6.90 (m, 4H), 6.62 (m, 2H), 5.29 (d, J=5.5 Hz, 2H), 4.54 (bs, 4H), 4.38 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.52 (s, 6H), 2.53 (s, 4H), 2.38 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 0.95 (s, 18H)。



實例 137

(2S,2'S)-N,N'-{[(3,4-二氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}雙{1-[(2R)-2-苯基-2-六氫吡啶-1-基]乙醯基}四氫吡咯-2-羧醯胺}

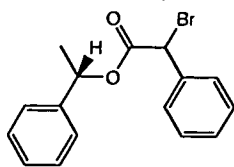
得自實例 89D 之產物與 (R)-2-苯基-2-(六氫吡啶-1-基)醋酸鹽酸鹽使用實例 13E 中所述之方法進行，以二氯甲烷置換 DMF，而得標題化合物 (55.5 毫克，25%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.51-1.20 (m, 14H), 1.90-1.74 (m, 5H), 2.10-1.91 (m, 5H), 2.40-2.34 (m, 4H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.90-3.78 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.36-4.29 (m, 2H), 4.60 (s, 4H), 6.46-6.37 (m, 1H), 6.68-6.57 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.4, 4H), 7.36-7.25 (m, 5H), 7.42 (d, J=7.2, 4H), 7.53 (d, J=8.5, 4H), 9.97 (s, 2H). MS (ESI) m/z 936 (M+H⁺, 30%), 469 (0.5M+H⁺, 100%)。



實例 138

(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}雙

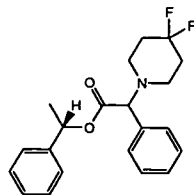
{1-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)(苯基)乙醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}



實例 138A

(S)-2-溴基-2-苯基醋酸 1-苯基乙酯

於 α -溴苯基醋酸(11.20 克，52.1 毫莫耳)、(S)-(-)-1-苯基乙醇(8.2 毫升，67.9 毫莫耳)及 DMAP(0.63 克，5.2 毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (100 毫升)中之混合物內，添加 EDAC(13.80 克，72.0 毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌 3 小時，然後以醋酸乙酯(200 毫升)稀釋，以水(2X 100 毫升)與鹽水(100 毫升)洗滌。使有機層脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及濃縮，接著藉管柱層析純化，提供標題化合物(12.6 克，76% 產率)。

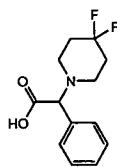


實例 138B

(S)-2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-2-苯基醋酸 1-苯基乙酯

於得自實例 138A 之產物(1.00 克，3.13 毫莫耳)在四氫呋喃(20 毫升)中之溶液內，在室溫下，添加三乙胺(1.75 毫升，12.5 毫莫耳)與碘化四丁基銨(0.46 克，1.25 毫莫耳)。將混合物攪拌 5 分鐘，然後添加在 THF 中作成自由態鹼之 4,4-二氟六氫吡啶鹽酸鹽(0.74 克，4.70 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌 1 小時，加熱至 55°C 過夜。將已冷卻之混合物以鹽水洗滌，濃縮，然後藉管柱層析純化(EtOAc-己烷)，提供標題化合物

(1.04 克，92% 產率)。



實例 138C

2-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)-2-苯基醋酸

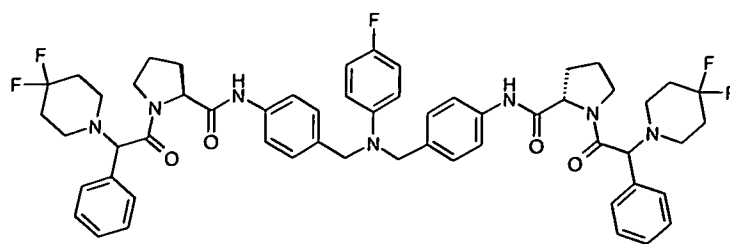
於得自實例 138B 之產物 (1.04 克，2.89 毫莫耳) 在 CH_2Cl_2 (6 毫升) 中之溶液內，在室溫下，添加三氟醋酸 (2.0 毫升)，並將混合物攪拌 48 小時。使混合物於減壓下濃縮，且使殘留物溶於甲苯中。使混合物在減壓下濃縮，並在真空烘箱中於 50°C 下乾燥，提供標題化合物 (為 TFA 鹽)，為淡黃色固體 (1.07 克，100%)。

實例 138D

(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}雙{1-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)(苯基)乙醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}

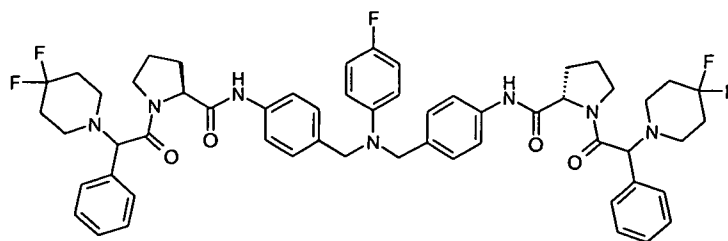
標題化合物係使用得自實例 13E 之方法，以得自實例 138C 之產物取代 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸而製成，提供三種非對映異構物之混合物。標題化合物 (176 毫克，31% 產率) 係藉管柱層析單離，為第一個溶離之非對映異構物。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4) δ 7.52-7.46 (m, 8H), 7.41-7.31 (m, 6H), 7.21 (d, $J=8.4$, 4H), 6.85 (t, $J=8.8$, 2H), 6.72 (dd, $J=9.2$, 4.3, 2H), 4.54 (s, 4H), 4.42 (dd, $J=7.8$, 4.8, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.52-3.40 (m, 2H), 2.66-2.44 (m, 8H), 2.19-1.79 (m, 16H). MS (ESI; $\text{M}+\text{H}$) $m/z = 990$ 。



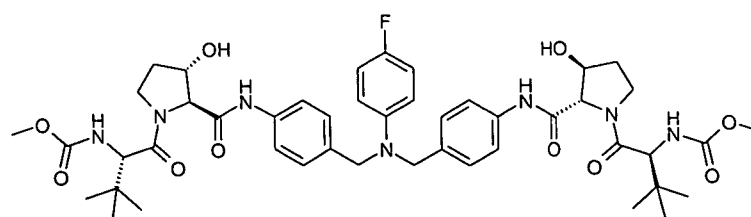
實例 139

(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}雙{1-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)(苯基)乙醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}標題化合物(77毫克, 14%產率)係單離自實例 138D 之管柱層析, 為第二個溶離之非對映異構物。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 7.57-7.44 (m, 6H), 7.43-7.30 (m, 8H), 7.28-7.15 (m, 4H), 6.88-6.81 (m, 2H), 6.77-6.68 (m, 2H), 4.63-4.51 (m, 5H), 4.48 (s, 1H), 4.42 (dd, J=7.4, 4.6, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.54-3.39 (m, 2H), 2.69-2.35 (m, 8H), 2.23-1.77 (m, 16H). MS (ESI; M+H) m/z = 990。



實例 140

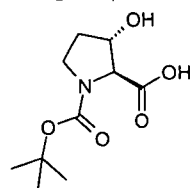
(2S,2'S)-N,N'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙(甲烷二基苯-4,1-二基)}雙{1-[(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)(苯基)乙醯基]四氫吡咯-2-羧醯胺}標題化合物(49毫克, 9%產率)係單離自實例 138D 之管柱層析, 為第三個溶離之非對映異構物。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ 7.57-7.15 (m, 18H), 6.88-6.81 (m, 2H), 6.76-6.68 (m, 2H), 4.62-4.51 (m, 4H), 4.50-4.40 (m, 2H), 3.81-3.67 (m, 2H), 3.53-3.33 (m, 2H), 2.70-2.35 (m, 8H), 2.29-1.81 (m, 18H). MS (ESI; M+H) m/z = 990。



實例 141

([(4-氟苯基)亞胺基]雙{甲烷二基(6-甲氧基苯-3,1-二基)胺甲
醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二
基]})雙胺基甲酸二甲酯

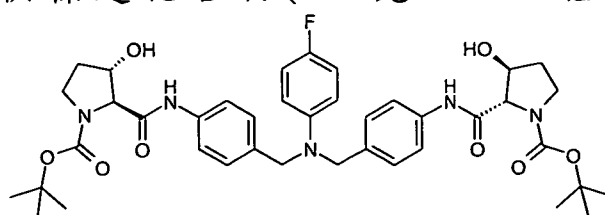
([(4-氟苯基)亞胺基]雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基[(2S,3S)-
3-羥基四氫吡咯-2,1-二基][(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二
基]})雙胺基甲酸二甲酯



實例 141A

(2S,3S)-1-(第三-丁氧羰基)-3-羥基四氫吡咯-2-羧酸

於(2S,3S)-3-羥基四氫吡咯-2-羧酸(0.50克，3.8毫莫耳)在
CH₂Cl₂(19毫升)中之溶液內，在室溫下，添加二碳酸二-第
三-丁酯(0.96毫升，4.2毫莫耳)與Hunig氏鹼(1.32毫升，7.6毫
莫耳)，而得黃褐色溶液。將反應物在室溫下攪拌過夜，然
後以CH₂Cl₂稀釋，並以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。使水層在
減壓下濃縮，接著懸浮於甲醇中，且過濾。然後在減壓下
移除溶劑，提供標題化合物(0.91克，103%產率)。

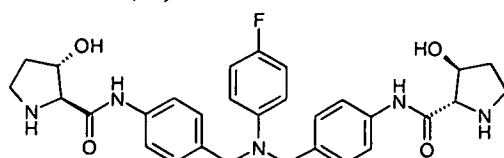


實例 141B

(2S,2'S,3S,3'S)-2,2'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(3-羥基四氫吡咯-1-羧酸)

第三-丁酯

標題化合物係使用得自實例 13C 之方法，以得自實例 141A 之產物取代 N-(第三-丁氧羰基)-L-脯氨酸而製成，提供標題化合物 (0.51 克，77% 產率)。



實例 141C

(2S,2'S,3S,3'S)-N,N'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))雙(3-羥基四氫吡咯-2-羧醯胺)

標題化合物係使用得自實例 13D 之方法，以得自實例 141B 之產物取代之產物得自實例 13C 而製成，提供標題化合物 (0.28 克，76% 產率)。

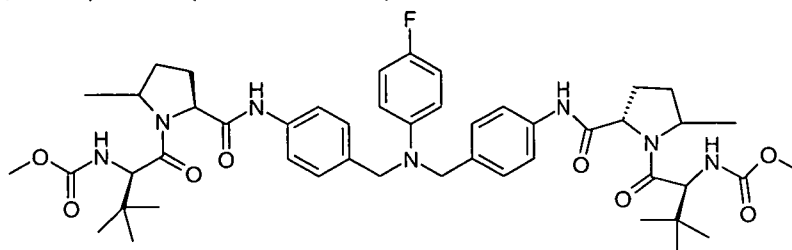
實例 141D

([(4-氟苯基)亞胺基]雙{甲烷二基(6-甲氧基苯-3,1-二基)胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基}[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]))雙胺基甲酸二甲酯

([(4-氟苯基)亞胺基]雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基[(2S,3S)-3-羥基四氫吡咯-2,1-二基}[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]))雙胺基甲酸二甲酯

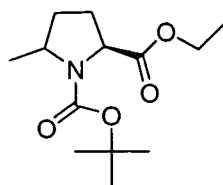
標題化合物係使用得自實例 13E 之方法，以得自實例 141C 之產物取代得自實例 13D 之產物而製成，提供標題化合物

(0.15 克，45% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.14 (s, 2H), 7.52 (d, J=8.5, 4H), 7.15 (d, J=8.5, 4H), 7.08 (d, J=9.3, 2H), 6.89 (t, J=8.6, 2H), 6.62 (dd, J=4.4, 9.2, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.53 (bs, 4H), 4.30-4.16 (m, 6H), 3.82-3.69 (m, 4H), 3.53 (s, 6H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H), 0.96-0.88 (m, 18H). MS (ESI; M+H) m/z = 891。



實例 142

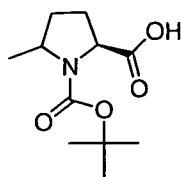
[(1R)-1-{[(2S)-2-{[4-((4-氟苯基)[4-((2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3,3-二甲基丁醯基]-5-甲基四氫吡咯-2-基]羰基)胺基)苄基]胺基}甲基)苯基]胺甲醯基}-5-甲基四氫吡咯-1-基]羰基]-2,2-二甲基丙基]胺基甲酸甲酯



實例 142A

(2S)-1-第三-丁基-2-乙基-5-甲基四氫吡咯-1,2-二羧酸鹽

標題化合物係按照經由 Collado 等人 *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5011-5015 所述之方法，製自 (2S)-5-羥基四氫吡咯-1,2-二羧酸 1-第三-丁基 2-乙酯。



實例 142B

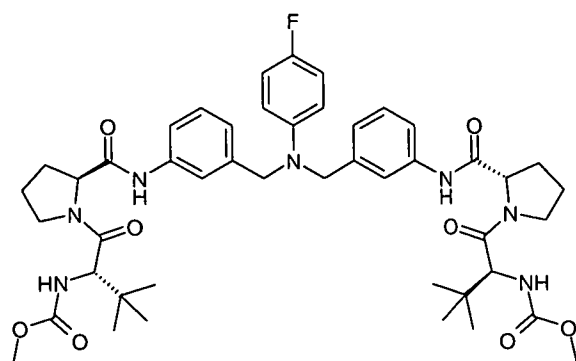
(2S)-1-(第三-丁氧羰基)-5-甲基四氫吡咯-2-羧酸

於得自實例 142A 之產物 (0.068 克, 0.264 毫莫耳) 在 MeOH (2.64 毫升) 中之溶液內, 添加 NaOH (10.57 毫克, 0.264 毫莫耳), 並將所形成之混合物在室溫下攪拌過夜。使混合物於 CH₂Cl₂ 與 1N HCl 水溶液之間作分液處理, 且分離有機層, 及以無水硫酸鈉脫水乾燥。濾出乾燥劑, 並在真空中移除溶劑, 而得標題化合物 (0.050 克, 83%)。

實例 142C

[(1R)-1-{[(2S)-2-{[4-({(4-氟苯基)[4-({[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3,3-二甲基丁醯基}-5-甲基四氫吡咯-2-基]羰基}胺基)苄基]胺基}甲基)苯基]胺甲醯基}-5-甲基四氫吡咯-1-基]羰基}-2,2-二甲基丙基]胺基甲酸甲酯

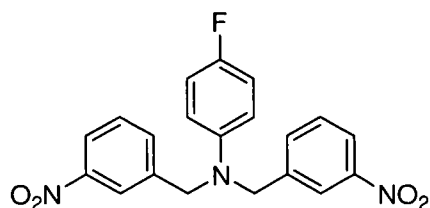
標題化合物係使用實例 1C-1E 中所述之程序, 以得自實例 142B 之產物取代 N-(第三-丁氧羰基)-L-脯胺酸, 並以 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸取代 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3-甲基丁酸, 製自得自實例 13B 之產物, 且使最後產物藉矽膠層析梯度液純化, 以二氯甲烷中之 0-3% 甲醇溶離。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.96 (s, 18H), 1.25 (d, J=6.0 Hz, 6H), 1.61 (dd, J=11.4, 6.1 Hz, 2H), 1.78-2.30 (m, 6H), 3.53 (s, 6H), 3.58-3.67 (m, 2H), 4.27-4.38 (m, 3H), 4.43 (d, J=9.4 Hz, 2H), 4.54 (s, 4H), 6.60-6.67 (m, 2H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.5 Hz, 4H), 7.49 (d, J=8.6 Hz, 4H), 9.97 (s, 2H); MS m/z 886.7 (M+H)⁺。



實例 143

[[[(4-氟苯基)亞胺基]雙{甲烷二基苯-3,1-二基胺甲醯基(2S)四氮吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基}}]雙胺基

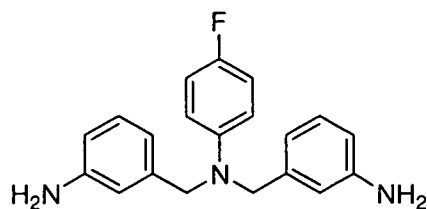
甲酸二甲酯



實例 143A

4-氟-N,N-雙(3-硝基苄基)苯胺

4-氟苯胺與溴化3-硝基苄係使用實例 1A 中所述之方法進行，提供 1.46 克 (87%) 標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 4.88 (s, 4H) 6.69-6.75 (m, 2H) 6.97 (t, J=8.89 Hz, 2H) 7.64 (t, J=7.81 Hz, 2H) 7.70-7.74 (m, 2H) 8.08-8.13 (m, 4H)。

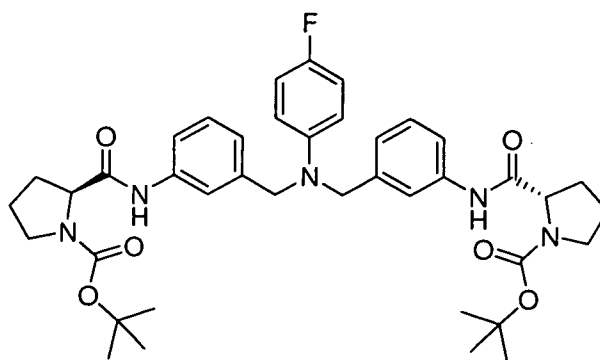


實例 143B

N,N-雙(3-胺基苄基)-4-氟苯胺

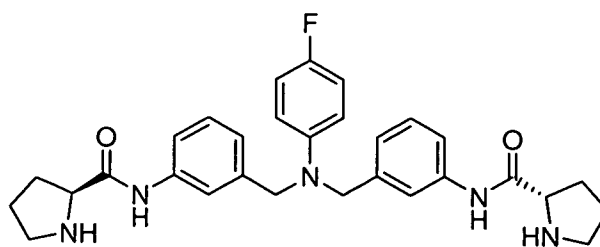
於得自實例 143A 之產物 (0.450 克，1.180 毫莫耳) 在 THF (4 毫升)、乙醇 (1.00 毫升) 及水 (4.00 毫升) 中之漿液內，在室溫下，

添加氯化銨(0.189克, 3.54毫莫耳), 接著為鐵(0.329克, 5.90毫莫耳), 並將混合物加熱至80°C。3小時後, 使混合物經過矽藻土過濾, 濃縮, 且使殘留物於水與25%異丙醇-CHCl₃之間作分液處理。使有機相脫水乾燥(Na₂SO₄), 及濃縮。使固體在真空烘箱中乾燥, 提供321毫克(85%)標題化合物。MS (ESI; M+H) m/z = 322。



實例 143C

(2S,2'S)-2,2'-(3,3'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(3,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯
得自實例 143B 之產物與(S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-羧酸(Aldrich)係使用實例 41 中所述之方法進行, 提供495毫克(69%)標題化合物。MS (ESI; M+H) m/z = 716。



實例 143D

(2S,2'S)-N,N'-(3,3'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(3,1-伸苯基))二(四氫吡咯)-2-羧醯胺

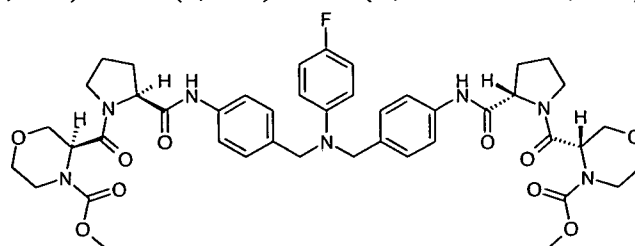
得自實例 143C 之產物係使用實例 47B 中所述之方法進行,

提供 341 毫克 (96%) 標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.60-1.68 (m, 4H) 1.71-1.80 (m, 2H) 1.98-2.08 (m, 2H) 2.69 (s, 6H) 2.88 (t, J=6.56 Hz, 4H) 3.67 (dd, J=8.73, 5.69 Hz, 2H) 4.63 (s, 4H) 6.61 (dd, J=9.27, 4.39 Hz, 2H) 6.89-6.97 (m, 4H) 7.25 (dd, J=7.81 Hz, 2H) 7.55 (s, 4H) 9.92 (s, 2H)。

實例 143E

([(4-氟苯基)亞胺基]雙{甲烷二基苯-3,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

得自實例 143D 之產物與 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸係使用實例 41 中所述之方法進行，提供 460 毫克 (81%) 標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0.96 (s, 18H) 1.80-1.90 (m, 4H) 1.93-2.03 (m, 2H) 2.09-2.19 (m, 2H) 3.54 (s, 6H) 3.60-3.68 (m, 2H) 3.71-3.82 (m, 2H) 4.21 (d, J=8.89 Hz, 2H) 4.43 (dd, J=8.02, 5.31 Hz, 2H) 4.63 (s, 4H) 6.57-6.66 (m, 2H) 6.89-6.96 (m, 4H) 7.08 (d, J=8.78 Hz, 2H) 7.24 (t, J=7.86 Hz, 2H) 7.38 (s, 2H) 7.59 (d, J=8.13 Hz, 2H) 10.00 (s, 2H)。

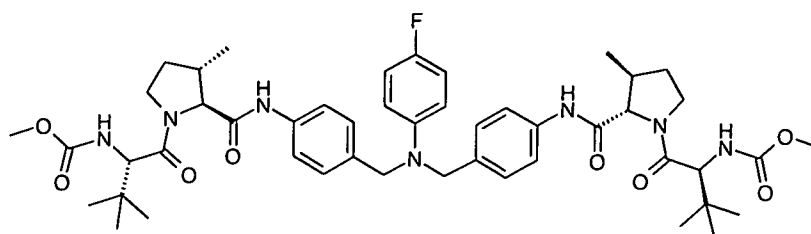


實例 144

(3S,3'S)-3,3'-{[(4-氟苯基)亞胺基]雙[甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基羰基]}二嗎福啉-4-羧酸二甲酯

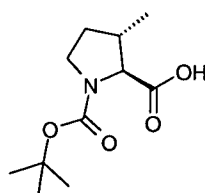
得自實例 13D 之產物與 (S)-4-(甲氧羰基)嗎福啉-3-羧酸係使用實例 13E 中所述之方法進行，以二氯甲烷置換 DMF，而得

標題化合物 (0.21 克, 52%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.95-1.76 (m, 4H), 2.08-1.95 (m, 2H), 2.23-2.08 (m, 2H), 3.90-3.36 (m, 20H), 4.15 (d, $J=11.6$, 2H), 4.50-4.38 (m, 2H), 4.55 (s, 6H), 6.63 (dd, $J=9.2$, 4.4, 2H), 6.91 (t, $J=8.9$, 2H), 7.17 (d, $J=8.5$, 4H), 7.51 (d, $J=8.4$, 4H), 9.90 (s, 2H). MS (ESI) m/z 858 ($M+H$) $^+$ 。



實例 145

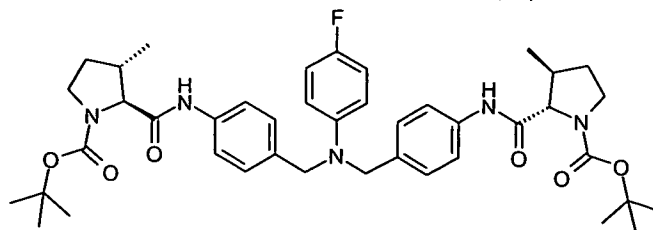
([(4-氟苯基)亞胺基]雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲鹽基 [(2S,3S)-3-甲基四氫吡咯-2,1-二基][(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯



實例 145A

(2S,3S)-1-(第三-丁氧羰基)-3-甲基四氫吡咯-2-羧酸

標題化合物係使用得自實例 141A 之方法，以 (2S,3S)-3-甲基四氫吡咯-2-羧酸取代 (2S,3S)-3-羥基四氫吡咯-2-羧酸而製成，提供標題化合物 (0.31 克, 74% 產率)。

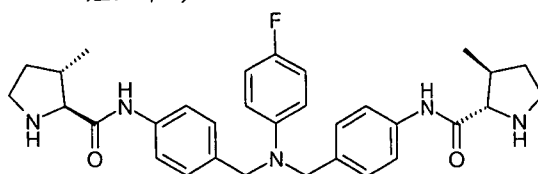


實例 145B

(2S,2'S,3S,3'S)-2,2'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基)雙(氮二基))雙(酮基亞甲基)雙(3-甲基四氫吡咯-1-羧酸)

第三-丁酯

標題化合物係使用得自實例 13C 之方法，以得自實例 145A 之產物取代 N-(第三-丁氧羰基)-L-脯胺酸而製成，提供標題化合物 (0.32 克，70% 產率)。



實例 145C

(2S,2'S,3S,3'S)-N,N'-(4,4'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(4,1-伸苯基))雙(3-甲基四氫吡咯-2-羧醯胺)

標題化合物係使用得自實例 13D 之方法，以得自實例 145B 之產物取代得自實例 13C 之產物而製成，提供標題化合物 (0.20 克，86% 產率)。

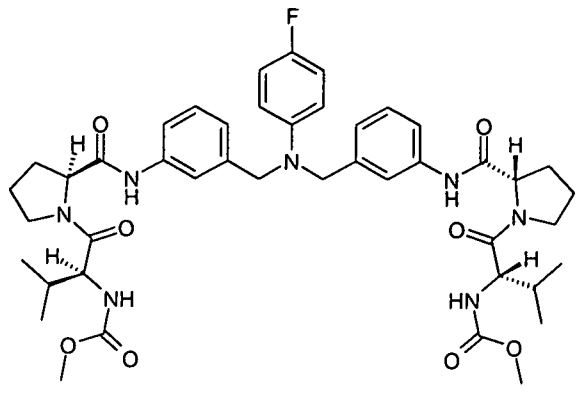
實例 145D

([(4-氟苯基)亞胺基]雙{甲烷二基(6-甲氧基苯-3,1-二基)胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基}[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]))雙胺基甲酸二甲酯

([(4-氟苯基)亞胺基]雙{甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基[(2S,3S)-3-羥基四氫吡咯-2,1-二基}[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]))雙胺基甲酸二甲酯

標題化合物係使用得自實例 13E 之方法，以得自實例 145C 之產物取代得自實例 13D 之產物而製成，提供標題化合物 (55 毫克，33% 產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.01 (bs, 2H),

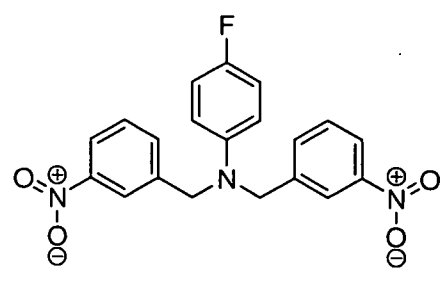
7.53 (d, J=8.5, 4H), 7.17 (d, J=8.5, 5H), 7.07 (d, J=8.6, 2H), 6.91 (t, J=8.7, 2H), 6.64 (dd, J=4.4, 9.2, 2H), 4.55 (bs, 4H), 4.16 (d, J=8.5, 2H), 3.97 (d, J=6.8, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.54 (s, 6H), 2.28-2.16 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.09 (d, J=6.7, 6H), 0.95 (s, 18H). MS (ESI ; M+H) m/z = 887 .



實例 146

([(4-氟苯基)亞胺基]雙{甲烷二基苯-3,1-二基胺甲醯基(2S)四
氮吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基

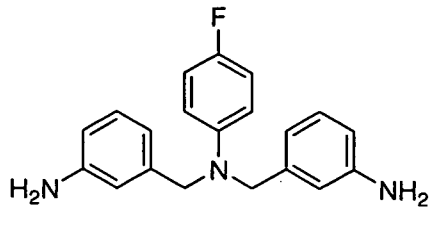
甲酸二甲酯



實例 146A

4-氟-N,N-雙(3-硝基苄基)苯胺

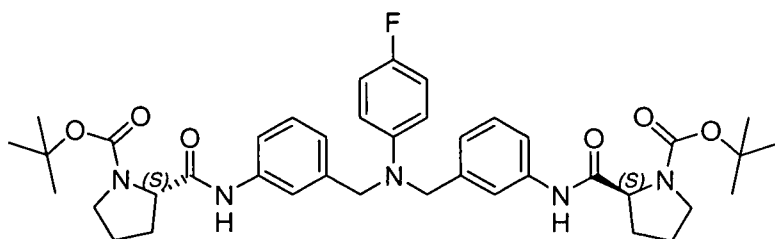
4-氟苯胺與溴化3-硝基苄係使用實例 32A 中所述之方法進行，而得標題化合物。LC/MS Rt 2.15 m/z 423 (M+CH₃CN)⁺。



實例 146B

N,N-雙(3-胺基苄基)-4-氟苯胺

將得自實例 146A 之產物(1 克，2.62 毫莫耳)、氯化銨(0.4965 克，9.28 毫莫耳)及鐵(0.7849 克，14.05 毫莫耳)在 THF (12 毫升)/乙醇(12.00 毫升)/水(3.00 毫升)中合併，並溫熱至 80°C。18 小時後，添加另外之氯化銨(0.5162 克，9.65 毫莫耳)與鐵(0.8541 克，15.29 毫莫耳)，並持續加熱 3 天。使反應混合物經過矽藻土填充柱過濾，且濃縮。使殘留物溶於 EtOAc 中，並以水(2 x)、鹽水(1 x)洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，及濃縮。使用標題化合物，無需純化。MS (DCI) m/z 322 (M+H)⁺。

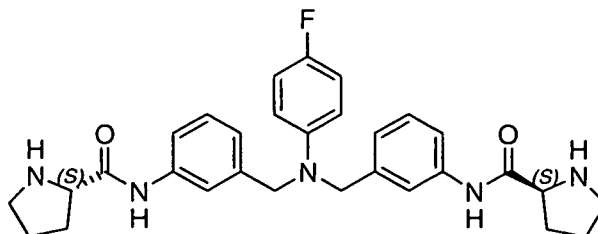


實例 146C

(2S,2'S)-2,2'-(3,3'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(3,1-伸苯基)雙

(氮二基))雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

得自實例 146B 之產物係使用實例 1C 中所述之方法進行，以二氯甲烷置換 DMSO，而得標題化合物(1.34 克，71%)。MS (ESI) m/z 716 (M+H)⁺。



實例 146D

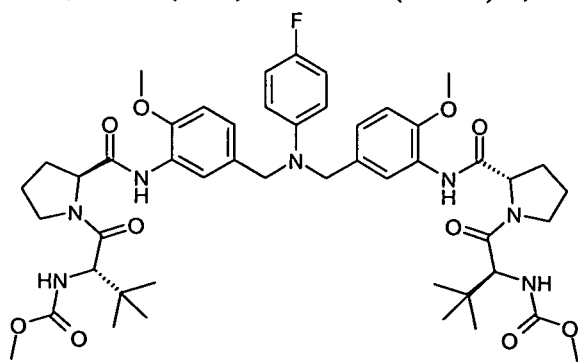
(2S,2'S)-N,N'-(3,3'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(3,1-伸苯基))二
(四氫吡咯)-2-羧醯胺

得自實例 146C 之產物係使用實例 1D 中所述之方法進行，而得標題化合物。LC/MS Rt 1.26 m/z 516 (M+H)⁺。

實例 146E

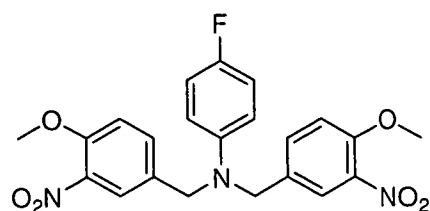
([(4-氟苯基)亞胺基]雙{甲烷二基苯-3,1-二基胺甲醯基(2S)四
氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3-甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲
酸二甲酯

得自實例 146D 之產物係使用實例 1E 中所述之方法進行，
並使用急驟式層析純化(矽膠，MeOH/二氯甲烷)，而得標題
化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.97-0.82 (m, 12H), 2.19-1.79
(m, 10H), 3.52 (s, 6H), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.85-3.75 (m, 2H), 4.02 (t, J=8.5,
2H), 4.43 (dd, J=4.7, 8.1, 2H), 4.63 (s, 4H), 6.63-6.56 (m, 2H), 6.92 (dd,
J=5.6, 12.0, 4H), 7.24 (t, J=7.9, 2H), 7.31 (d, J=8.4, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.58 (d,
J=8.1, 2H), 10.00 (s, 2H). MS (ESI) m/z 831 (M+H)⁺, 828 (M-H)⁺。



實例 147

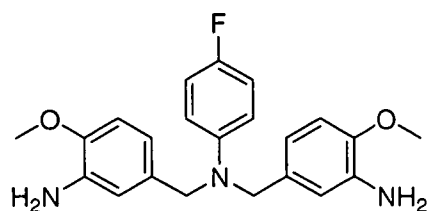
([(4-氟苯基)亞胺基]雙{甲烷二基(6-甲氧基苯-3,1-二基)胺甲
醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二
基]})雙胺基甲酸二甲酯



實例 147A

4-氟-N,N-雙(4-甲氧基-3-硝基苄基)苯胺

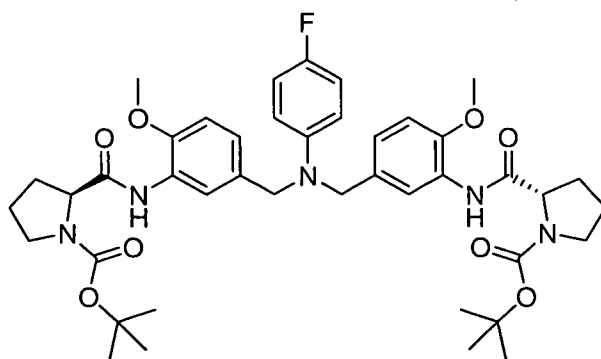
4-氟苯胺與溴化4-甲氧基-3-硝基苄係使用實例 1A 中所述之方法進行，提供 2.33 克 (91%) 標題化合物。MS (ESI; M+H) m/z = 442。



實例 147B

N,N-雙(3-胺基-4-甲氧基苄基)-4-氟苯胺

得自實例 147A 之產物係使用實例 143B 中所述之方法進行，提供 1.64 克 (81%) 標題化合物。MS (ESI; M+H) m/z = 382。

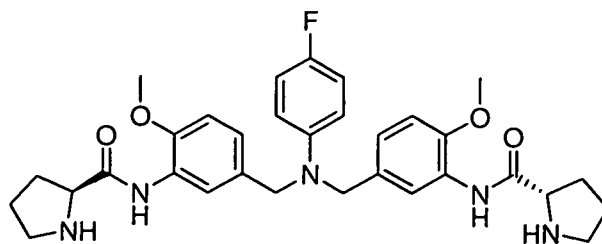


實例 147C

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(2-甲氧基-5,1-伸苯基))雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸
第三-丁酯

得自實例 147B 之產物與(S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-

羧酸 (Aldrich) 係使用實例 41 中所述之方法進行，提供 2.49 克 (75%) 標題化合物。MS (ESI; M+H) $m/z = 776$ 。



實例 147D

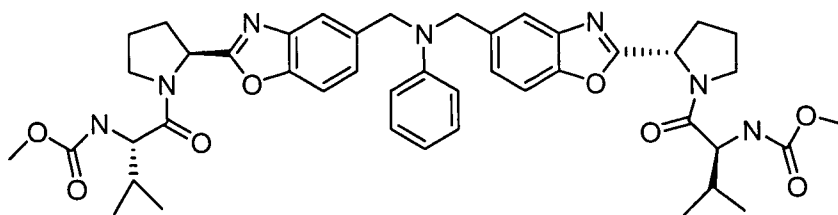
(2S,2'S)-N,N'-(5,5'-(4-氟苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(2-甲氧基-5,1-伸苯基))二(四氫吡咯)-2-羧醯胺

得自實例 147C 之產物係使用實例 47B 中所述之方法進行，提供 1.82 克 (99%) 標題化合物。LC/MS (M+H) $m/z = 576$ ；滯留時間 1.13 分鐘。

實例 147E

([(4-氟苯基)亞胺基]雙{甲烷二基(6-甲氧基苯-3,1-二基)胺甲醯基(2S)四氫吡咯-2,1-二基[(2S)-3,3-二甲基-1-酮基丁烷-1,2-二基]})雙胺基甲酸二甲酯

得自實例 147D 之產物與 (S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸係使用實例 41 中所述之方法進行，提供 250 毫克 (48%) 標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6) δ 0.97 (s, 18H) 1.88-1.95-2.03 (m, 8H) 3.54 (s, 6H) 3.61-3.67 (m, 2H) 3.73-3.82 (m, 2H) 3.79 (s, 6H) 4.21 (d, $J=8.78$ Hz, 2H) 4.51 (s, 4H) 4.67 (dd, $J=6.89, 5.15$ Hz, 2H) 6.58-6.68 (m, 2H) 6.86-6.96 (m, 6H) 7.16 (d, $J=8.67$ Hz, 2H) 8.05 (br s, 2H) 9.20 (br s, 2H)。



實例 148

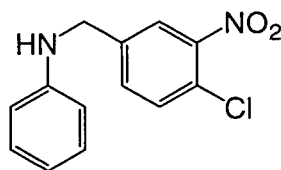
[(1S)-1-[[[(2S)-2-(5-[[[(2S)-1-[(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基]四氫吡咯-2-基]-1,3-苯并呋唑-5-基]甲基)(苯基)胺基]甲基]-1,3-苯并呋唑-2-基)四氫吡咯-1-基]羰基]-2-甲基丙基]胺基

甲酸甲酯

實例 148A

4-(溴基甲基)-1-氯基-2-硝基苯

在 40°C 下，於 (4-氯基-3-硝基苯基) 甲醇 (5.0 克，26.6 毫莫耳) 在甲苯 (100 毫升) 中之溶液內，添加三溴化磷 (0.879 毫升，9.32 毫莫耳)。將反應混合物在 100°C 下攪拌 15 分鐘，並於水與醋酸乙酯之間作分液處理。使有機層以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得標題化合物。

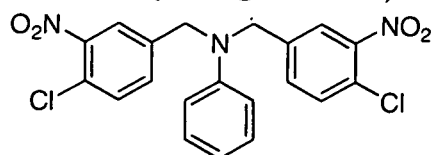


實例 148B

N-(4-氯基-3-硝基苄基)苯胺

於 4-氯基-3-硝基苯甲醛 (10.0 克，53.9 毫莫耳) 與苯胺 (2.34 毫升，25.7 毫莫耳) 在乙醇 (200 毫升) 中之溶液內，添加醋酸 (7.35 毫升，128 毫莫耳)，接著分批添加氰基硼氫化鈉 (4.84 克，77 毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌 2.5 小時，並以真空濃縮。使殘留物於醋酸乙酯與飽和 NaHCO₃ 水溶液

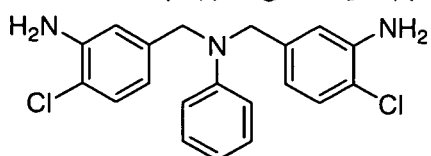
之間作分液處理，且使有機層以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥。濾出乾燥劑，並於真空中移除溶劑，而得粗產物，使其在矽膠上藉管柱層析，使用 0-1% 甲醇在二氯甲烷中之溶劑梯度液純化，而得標題化合物 (5.7 克，85%)。



實例 148C

N,N-雙(4-氯基-3-硝基苄基)苯胺

於得自實例 148A 之產物 (4.0 克，15.23 毫莫耳) 與得自實例 148B 之產物 (7.63 克，30.5 毫莫耳) 在 DMF (150 毫升) 中之溶液內，添加 Hunig 氏鹼 (8.0 毫升，45.7 毫莫耳)，並將所形成之混合物在 90°C 下攪拌過夜。使混合物冷卻至室溫，且於 CH_2Cl_2 與 H_2O 之間作分液處理，並使有機層以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥。濾出乾燥劑，且於真空中移除溶劑，而得粗產物，使其在矽膠上藉管柱層析，使用 0-5% 甲醇在二氯甲烷中之溶劑梯度液純化，而得標題化合物。

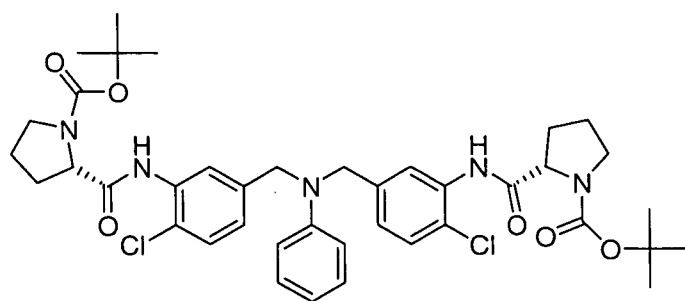


實例 148D

N,N-雙(3-胺基-4-氯苄基)苯胺

於得自實例 148C 之產物 (0.304 克，0.703 毫莫耳) 在 EtOH (10 毫升)、THF (10 毫升) 及 H_2O (2.5 毫升) 中之溶液內，添加鐵粉 (0.393 克，7.03 毫莫耳)，接著添加氯化銨 (0.188 克，3.52 毫莫耳)。將所形成之混合物在 90°C 下攪拌 2 小時，然後經過

矽藻土過濾，並以乙醇洗滌。使濾液在真空中濃縮，且使殘留物於 CH_2Cl_2 與 H_2O 之間作分液處理，並使有機層以無水 Na_2SO_4 脫水乾燥。濾出乾燥劑，且於真空中移除溶劑，而得粗產物，使其在矽膠上藉管柱層析，使用 0-0.1% MeOH 在 CH_2Cl_2 中之溶劑梯度液純化，而得標題化合物 (0.259 克，99%)。



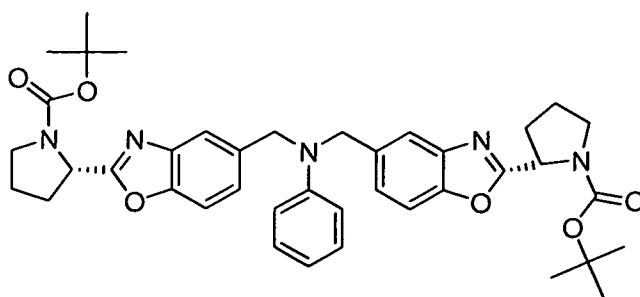
實例 148E

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(2-氯基-5,1-伸苯基))

雙(氮二基)雙(酮基亞甲基)二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

於得自實例 148D 之產物 (0.50 克，1.343 毫莫耳) 在 DMF (6.7 毫升) 與吡啶 (6.7 毫升) 中之溶液內，添加 (S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-羧酸 (0.723 克，3.36 毫莫耳)

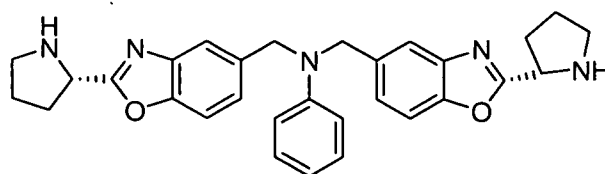
與 1-[3-(二甲胺基-丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (2.57 克，13.43 毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌過夜，然後於醋酸乙酯與 1N HCl 水溶液之間作分液處理。使有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得粗產物，使其在矽膠上藉管柱層析，使用 0-2% MeOH 在 CH_2Cl_2 中之溶劑梯度液純化，而得標題化合物 (0.875 克，85%)。



實例 148F

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(苯基氮二基)雙(亞甲基)雙(苯并[d]呋唑-5,2-二基))二(四氫吡咯)-1-羧酸第三-丁酯

於得自實例 148E 之產物 (0.366 克，0.477 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園 (5 毫升) 中之溶液內，添加 1,10-二氮菲 (0.086 克，0.477 毫莫耳)、碳酸鉍 (0.933 克，2.86 毫莫耳) 及碘化銅 (I) (0.045 克，0.239 毫莫耳)。將所形成之混合物在 110°C 下攪拌 3.5 天。使已冷卻之混合物於 CH₂Cl₂ 與 H₂O 之間作分液處理，並使有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥。濾出乾燥劑，且於真空中移除溶劑，獲得粗產物，使其在矽膠上藉管柱層析，使用 0-5% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中之溶劑梯度液純化，而得標題化合物 (0.150 克，45%)。



實例 148G

N,N-雙((2-((S)-四氫吡咯-2-基)苯并[d]呋唑-5-基)甲基)苯胺

於得自實例 148F 之產物 (0.150 克，0.216 毫莫耳) 在 CH₂Cl₂ (2 毫升) 中之溶液內，添加 2,2,2-三氟醋酸 (1 毫升，0.216 毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，並於真空中濃縮。使混合物於 CH₂Cl₂ 與飽和 NaHCO₃ 水溶液之間作分液

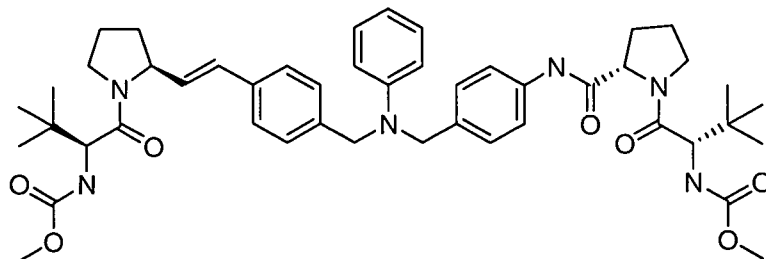
處理，且使有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥。濾出乾燥劑，且於真空中移除溶劑，獲得粗產物，使其在矽膠上藉管柱層析，使用 0-14% MeOH 在 CH_2Cl_2 中之溶劑梯度液純化，而得標題化合物 (44.3 毫克，42%)。

實例 148H

[(1S)-1-{[(2S)-2-(5-[[[(2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(甲氧羰基)胺基]-3-甲基丁醯基}四氫吡咯-2-基]-1,3-苯并呋唑-5-基]甲基)(苯基)胺基]甲基]-1,3-苯并呋唑-2-基)四氫吡咯-1-基]羰基}-2-甲基丙基]胺基

甲酸甲酯

使得自實例 148G 之產物 (0.019 克，0.038 毫莫耳) 接受實例 24E 中所述之程序，而得標題化合物，為 TFA 鹽 (6 毫克)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.84-0.93 (m, 12H), 1.85-2.34 (m, 12H), 3.53 (s, 6H), 3.87-3.97 (m, 3H), 4.05-4.14 (m, 2H), 4.79-4.86 (m, 4H), 5.12 (dd, 1H), 5.16 (dd, $J=7.7, 3.1$ Hz, 1H), 6.58 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.28 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.56-7.64 (m, 2H); MS m/z 808.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。



實例 149

N-(甲氧羰基)-3-甲基-L-異缬草胺醯基-N-(4-[[[4-[(E)-2-[(2S)-1-[N-(甲氧羰基)-3-甲基-L-異缬草胺醯基]四氫吡咯-2-基]乙烯基]苄基](苯基)胺基]甲基]苄基)-L-脯胺醯胺

實例 149A

4-((二乙氧基磷醯基)甲基)苯甲酸甲酯

將 4-(溴基甲基)苯甲酸甲酯 (12.5 克，54.6 毫莫耳) 在亞磷酸三乙酯 (20 毫升，114 毫莫耳) 中之溶液於 150°C 下加熱 2 小時。在冷卻後，使溶液於真空下濃縮。藉層析純化 (矽膠，0-2% 甲醇在二氯甲烷中)，而得標題化合物。MS (ESI) m/z 287 (M+H)⁺。

實例 149B

(S,E)-2-(4-(甲氧羰基)苯乙烯基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

在已溶於 THF (50 毫升) 中且經冷卻至 -78°C 之實例 149A 之產物 (4.02 克，14.05 毫莫耳) 之溶液內，逐滴添加鋰雙(三甲基矽烷基)醯胺 (1.0M，在 THF 中，12.05 毫升，12.05 毫莫耳)，並將所形成之溶液在 -78°C 下攪拌另外 1 小時。然後，逐滴添加 (S)-2-甲醯基四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯 (2.0 克，10.04 毫莫耳) 在 THF (20 毫升) 中之溶液，接著移除冷卻浴，且使反應物達到室溫後，使其在此溫度下保持另外 3 小時。於溶液中添加 EtOAc，並以水萃取混合物。然後，使有機萃液脫水乾燥，過濾，濃縮，及藉層析純化 (矽膠，10-50% EtOAc 在己烷中)，而得 2.05 克 (62%) 標題化合物。MS (ESI) m/z 332 (M+H)⁺。

實例 149C

(S,E)-2-(4-(羥甲基)苯乙烯基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

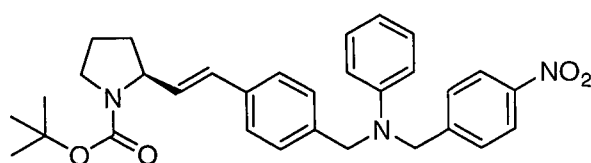
在已溶於二氯甲烷 (20 毫升) 中且冷卻至 -78°C 之實例 149B 之產物 (1.0 克，3.02 毫莫耳) 之溶液內，逐滴添加氫化二異丁基鋁 (1.0M，在二氯甲烷中，10.56 毫升，10.56 毫莫耳)，並將所形成之溶液在 -78°C 下攪拌 10 分鐘，然後移除冷卻浴，

且使反應物達到室溫後，使其在此溫度下保持另外1小時。於溶液中添加丙酮(1毫升)，接著添加 EtOAc，並以酒石酸鈉鉀水溶液萃取混合物。然後，使有機萃液脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得 0.9 克 (98%) 標題化合物。MS (ESI) m/z 304 ($M+H$)⁺。

實例 149D

(S,E)-2-(4-(溴基甲基)苯乙烯基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

在已溶於 THF (50 毫升) 之實例 149C 之產物 (0.9 克，2.97 毫莫耳) 之溶液中，添加經樹脂結合之三苯膦 (5.93 毫莫耳) 與四溴化碳 (1.48 克，4.45 毫莫耳)，並將所形成之溶液在室溫下攪拌 2 小時。然後濾出樹脂，以 THF 洗滌，接著，使合併之濾液脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得標題化合物。 m/z 368 ($M+H$)⁺。

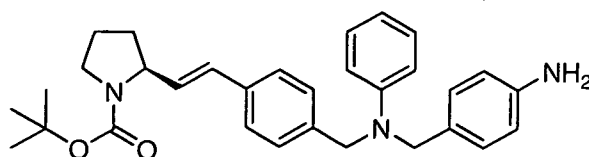


實例 149E

(S,E)-2-(4-(((4-硝基苄基)(苯基)氨基)甲基)苯乙烯基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

在已溶於 DMF (10 毫升) 中之實例 149D 之產物 (1.09 克，2.97 毫莫耳) 與 N-(4-硝基苄基)苯胺 (0.677 克，2.97 毫莫耳) 之溶液內，添加碳酸鉀 (1.23 克，8.9 毫莫耳)，並將混合物在 50°C 下加熱 1 小時。於冷卻後，於溶液中添加二氯甲烷，且以水萃取混合物。然後，使有機萃液脫水乾燥，過濾，濃縮，及藉層析純化 (矽膠，0-2% 甲醇在二氯甲烷中)，而得 0.85 克

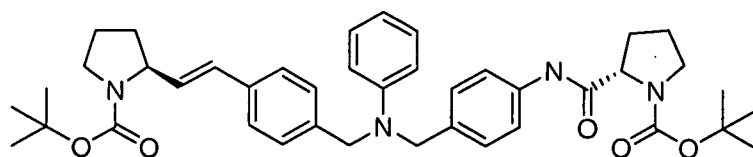
(56%) 標題化合物。MS (ESI) m/z 514 ($M+H$)⁺。



實例 149F

(S,E)-2-(4-(((4-氨基苄基)(苯基)胺基)甲基)苯乙烯基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

使已溶於乙醇(20毫升)中之實例 149E 之產物(0.8 克，1.56 毫莫耳)之溶液在冰浴中冷卻至 0°C，然後添加氯化鈹(III)(1.47 克，4.67 毫莫耳)，接著分次添加硼氫化鈉(943 毫克，24.92 毫莫耳)，並使溶液溫熱至室溫，歷經 20 分鐘。添加甲醇，且藉過濾移除固體，使濾液濃縮成油狀物，使其以二氯甲烷再溶解，且以碳酸氫鈉水溶液萃取。然後，使有機溶液脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得標題化合物。 m/z 484 ($M+H$)⁺。



實例 149G

(S)-2-(4-(((4-((E)-2-((S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-基)乙烯基)苄基)(苯基)胺基)甲基)苯胺甲醯基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

得自實例 149F 之產物(700 毫克，1.45 毫莫耳)與(S)-1-(第三-丁氧羰基)四氫吡咯-2-羧酸(374 毫克，1.74 毫莫耳)係使用實例 43 中所述之方法進行，而得 240 毫克(23%)標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9.92 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.18 (m, 4H), 7.07 (m, 2H), 6.64 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.55 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J=15.5, 6.5$ Hz, 1H),

4.63 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 1.85 (m, 8H), 1.38 (s, 9H), 1.30 (s, 9H)。

實例 149H

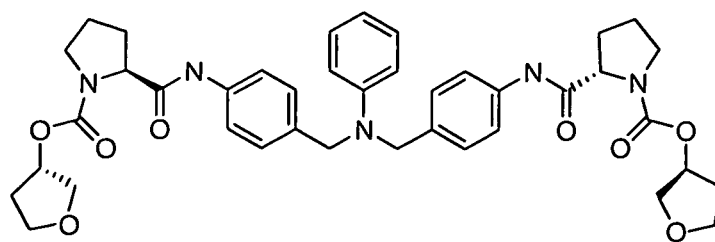
(S)-N-(4-((苯基(4-((E)-2-((S)-四氫吡咯-2-基)乙烯基)苄基)胺基)甲基)苯基)四氫吡咯-2-羧醯胺

在已溶於二氯甲烷(0.3毫升)中之實例 149G 之產物(50 毫克, 0.073 毫莫耳)之溶液內, 添加三氟醋酸(2.7 毫升), 並將所形成之溶液在室溫下攪拌 20 分鐘。然後, 使溶液於真空下濃縮, 使殘留物溶於氯仿/異丙醇混合物中, 且以碳酸氫鈉水溶液萃取, 接著, 使有機溶液脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得標題化合物。m/z 481 (M+H)⁺。

實例 149I

N-(甲氧羰基)-3-甲基-L-異纈草胺醯基-N-(4-{{4-[(E)-2-((2S)-1-[N-(甲氧羰基)-3-甲基-L-異纈草胺醯基]四氫吡咯-2-基}乙烯基]苄基}(苯基)胺基]甲基}苯基)-L-脯胺醯胺

得自實例 149H 之產物(35 毫克, 0.73 毫莫耳)與(S)-2-(甲氧羰基胺基)-3,3-二甲基丁酸(33.1 毫克, 0.175 毫莫耳)係使用實例 43 中所述之方法進行, 而得 33 毫克(55%)標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9.98 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.17 (m, 4H), 7.06 (m, 3H), 6.63 (m, 2H), 6.55 (t, J=7.3 Hz, 1H), 6.37 (d, J=15.7 Hz, 1H), 6.22 (m, 1H), 6.17 (dd, J=16.0, 6.3 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.52 (s, 6H), 2.16 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.84 (m, 4H), 0.95 (s, 9H), 0.93 (s, 9H)。



實例 150

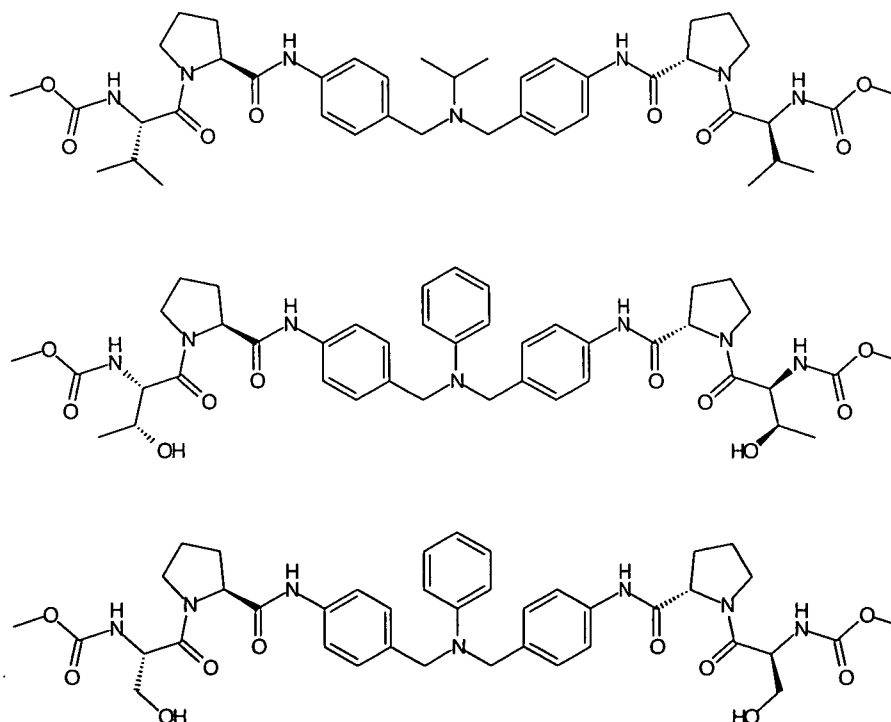
(2S,2'S)-2,2'-[(*o*-亞胺基)雙(甲烷二基苯-4,1-二基胺甲醯基)]二
(四氫吡咯)-1-羧酸二[(3S)-四氫呋喃-3-基]酯

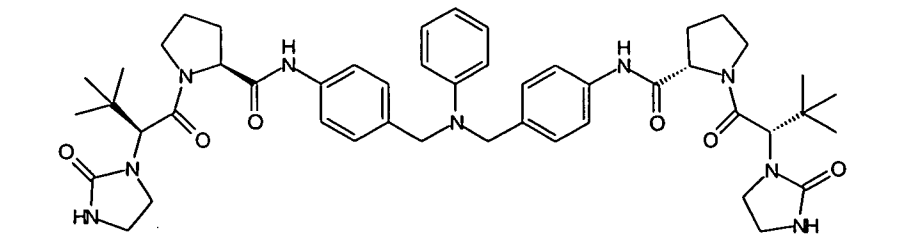
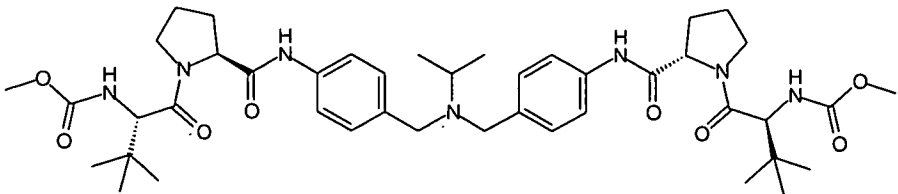
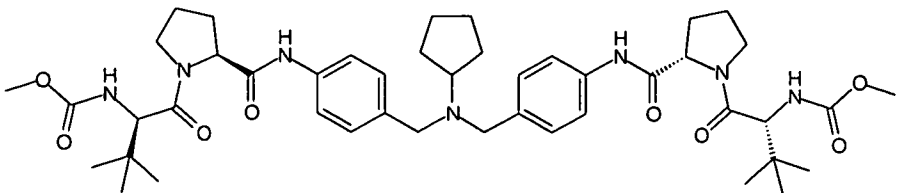
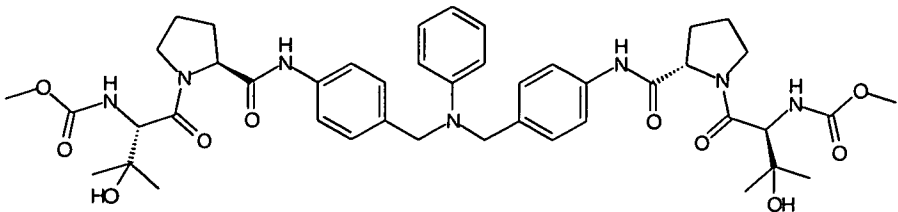
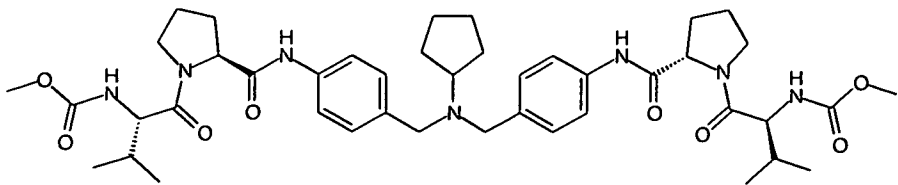
使實例 1D 之產物 (25 毫克, 0.050 毫莫耳) 與碳酸 (S)-2,5-二酮基四氫吡咯-1-基四氫呋喃-3-基酯 (25.3 毫克, 0.111 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (3 毫升) 中, 然後添加 Hunig 氏鹼 (0.026 毫升, 0.151 毫莫耳), 並將混合物在室溫下攪拌 18 小時。於溶液中添加二氯甲烷, 且以水萃取混合物。接著, 使有機萃液脫水乾燥, 過濾, 濃縮, 及藉層析純化 (矽膠, 0-10% 甲醇在二氯甲烷中), 而得 28 毫克 (77%) 標題化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm : 9.96 (s, 2H), 7.48 (d, J=8.4 Hz, 4H), 7.17 (d, J=8.1 Hz, 4H), 7.06 (t, J=8.0 Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.55 (t, J=7.3 Hz, 1H), 5.05 (m, 2H), 4.59 (s, 4H), 4.24 (m, 2H), 3.73 (m, 8H), 3.40 (m, 6H), 2.15 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 1.83 (m, 4H)。

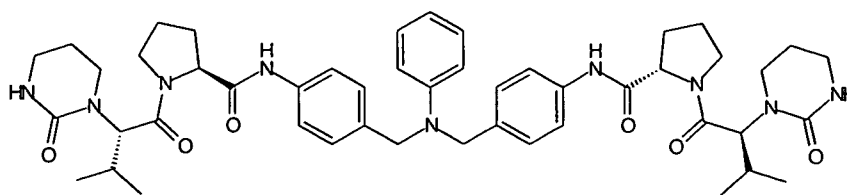
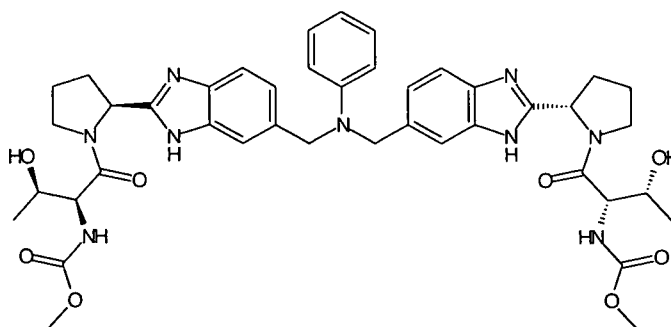
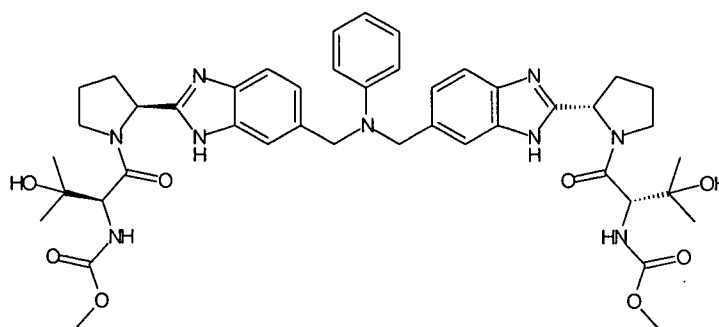
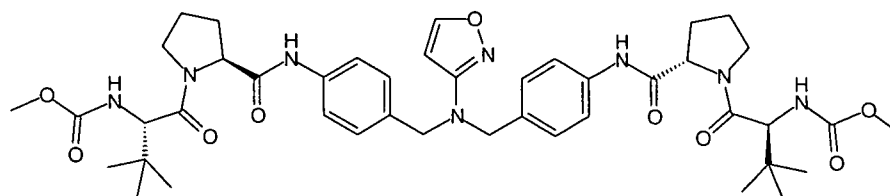
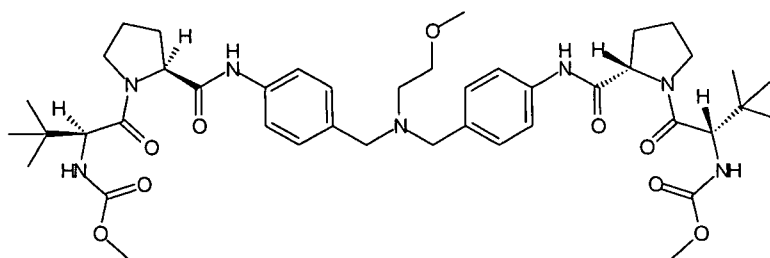
實例 1, 2, 3, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 28, 31, 34, 35, 39, 42, 43, 50, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 60, 64, 65, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 92, 95, 96, 98, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 110, 113, 114, 115, 116, 117, 119, 120, 121, 123, 124, 125, 127, 128, 131, 132, 133, 136, 137, 138, 142, 143 及 145 之標題化合物係在 HCV 1b-Con-1 複製子檢測中顯示 EC50 低於 1 nM；實例 8, 15, 24, 25, 33, 36, 37, 38, 45, 46, 47, 48, 49, 51, 52, 61, 62, 91,

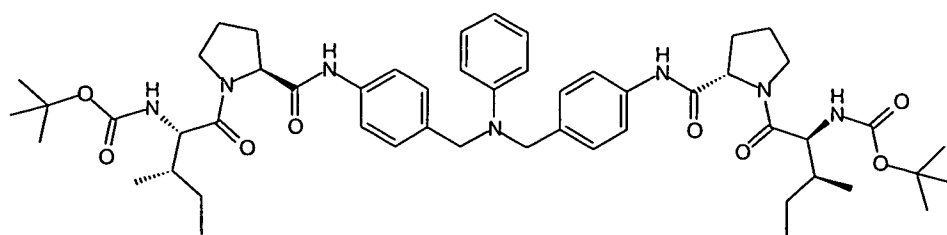
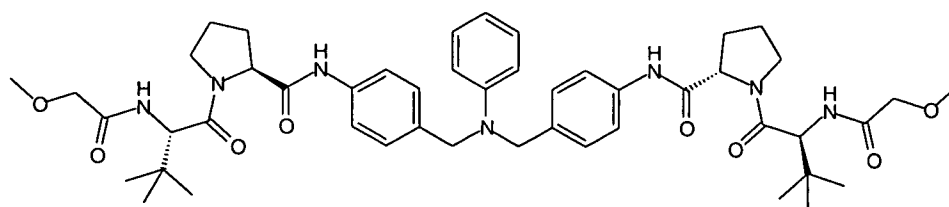
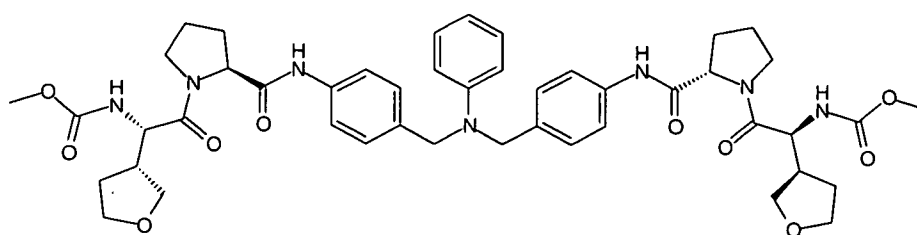
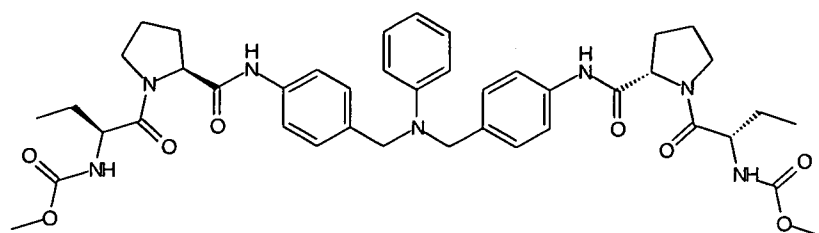
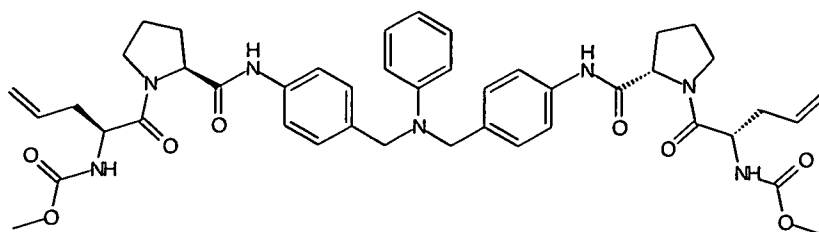
93, 94, 100, 108, 111, 112, 118, 129, 130, 134, 135, 139, 140 及 146 之標題化合物係在 HCV 1b-Con-1 複製子檢測中顯示 EC50 為 1 nM 至 10 nM；實例 4, 5, 16, 19, 26, 27, 40, 41, 44, 59, 63, 79, 80, 107, 109, 122, 126, 141, 149 及 150 之標題化合物係在 HCV 1b-Con-1 複製子檢測中顯示 EC50 為 10 nM 至 100 nM；及實例 29, 30, 32, 68, 97, 144, 147 及 148 之標題化合物係在 HCV 1b-Con-1 複製子檢測中顯示 EC50 為 100 nM 至 250 nM。各化合物之抗-HCV 活性係藉由度量蟲螢光素酶報告子基因在複製子中，於 5% FBS 存在下之活性而測得。蟲螢光素酶報告子基因係被置於灰質炎病毒 IRES 而非 HCV IRES 之轉譯控制下，且 HuH-7 細胞係用以支援複製子之複製。

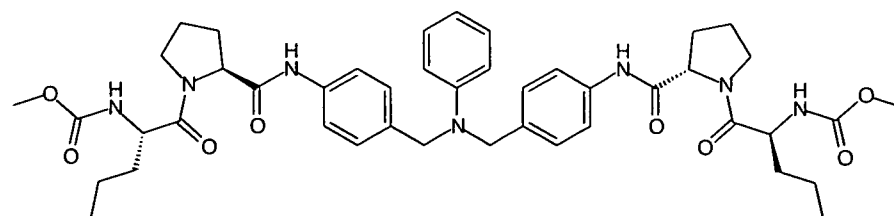
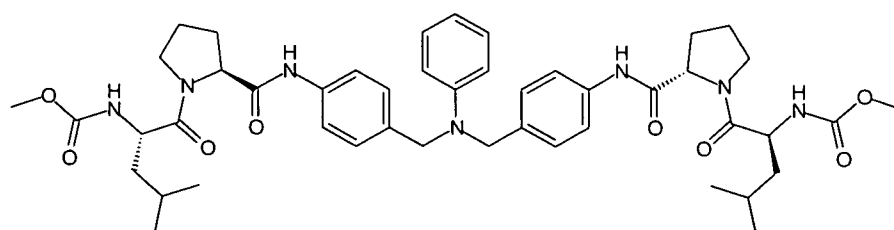
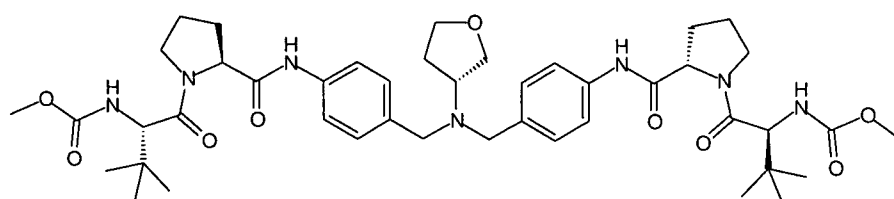
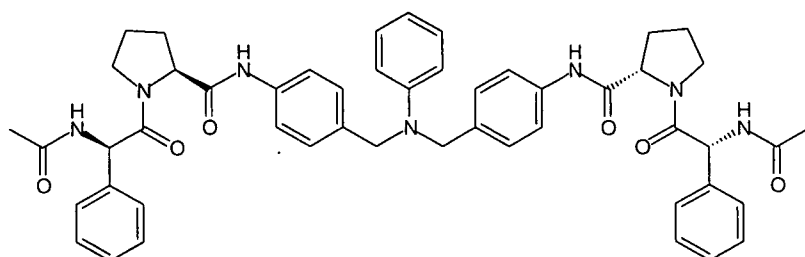
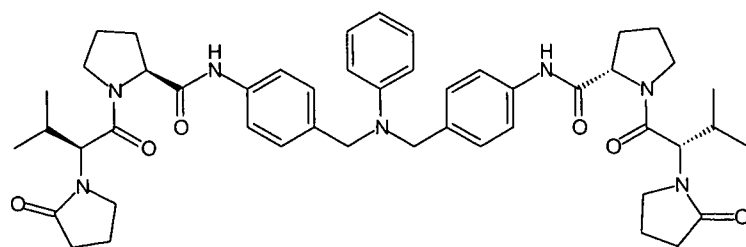
下列化合物係以類似方式，根據上述圖式與實例製備：

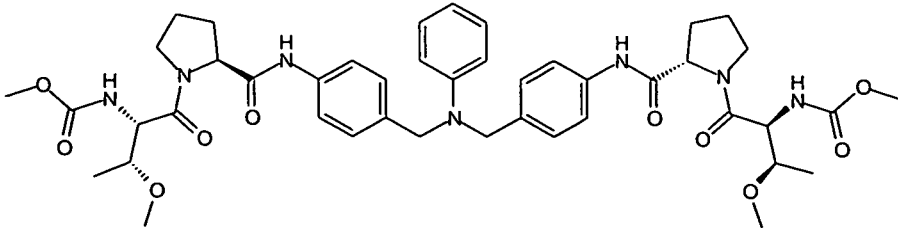
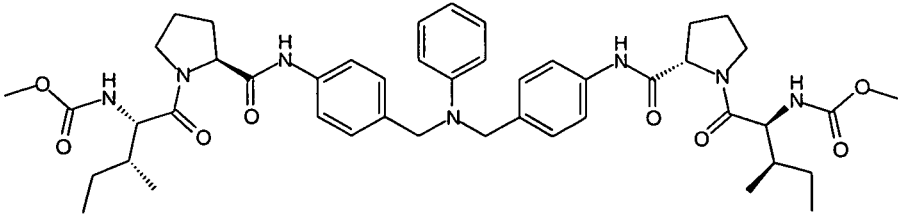
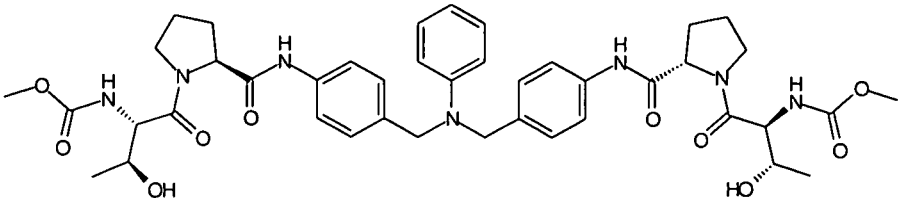
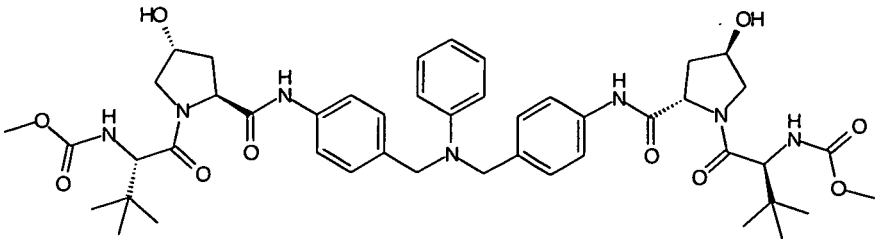
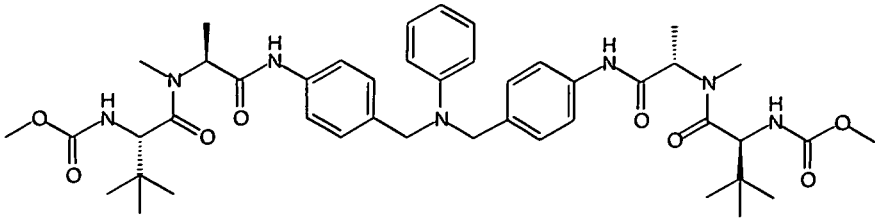


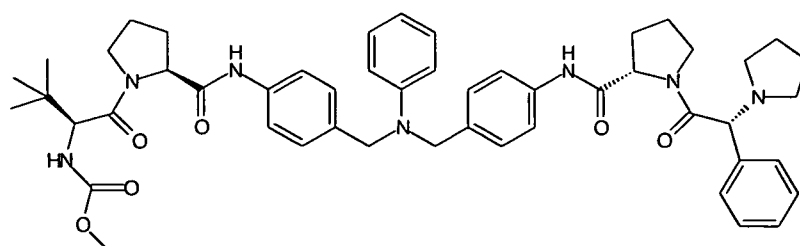
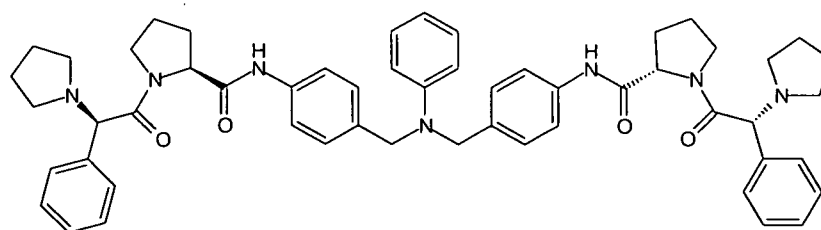
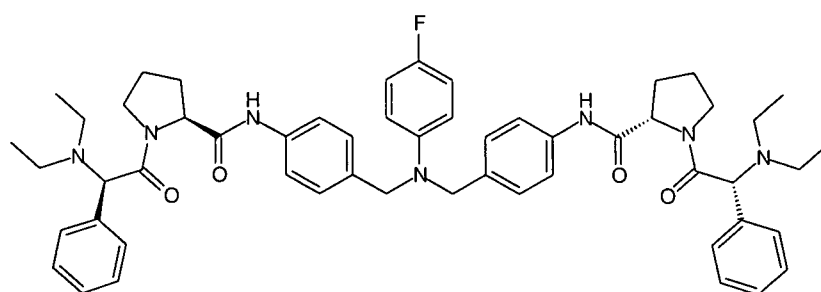
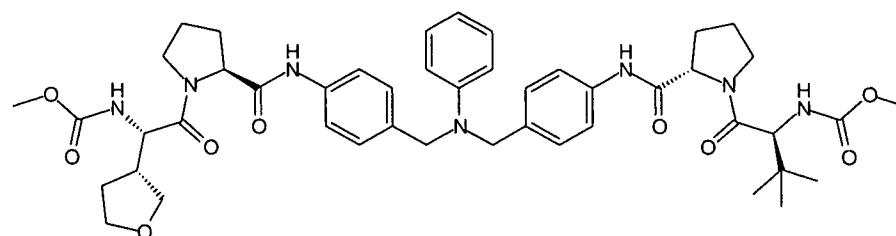
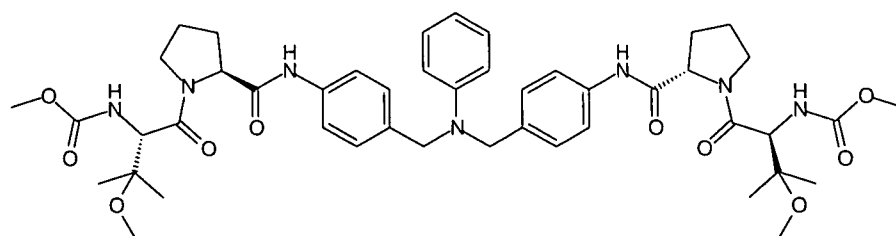


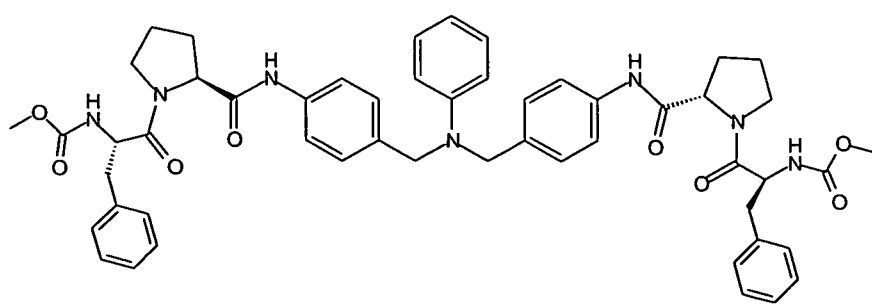
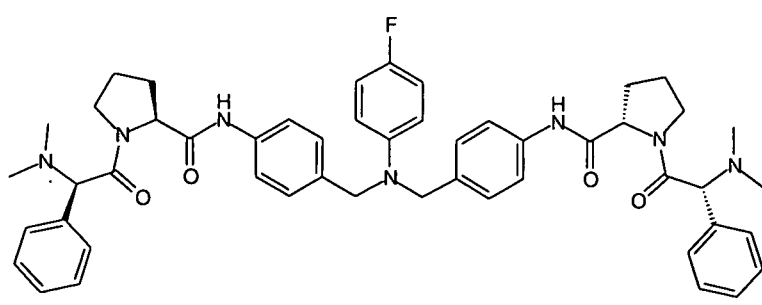
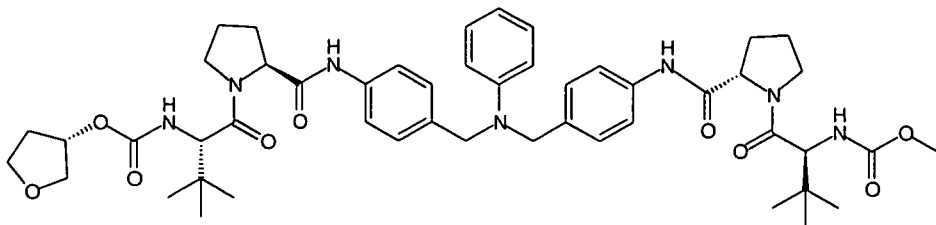
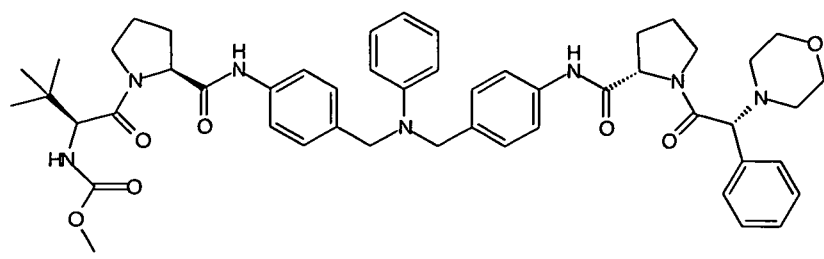
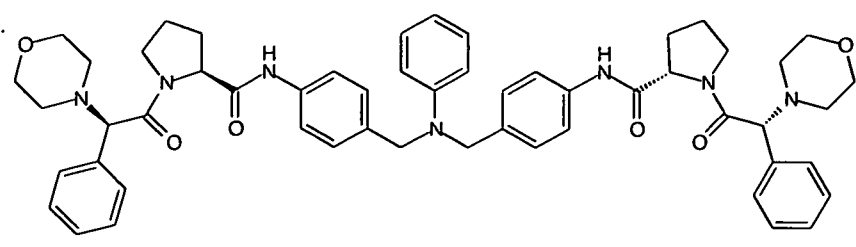


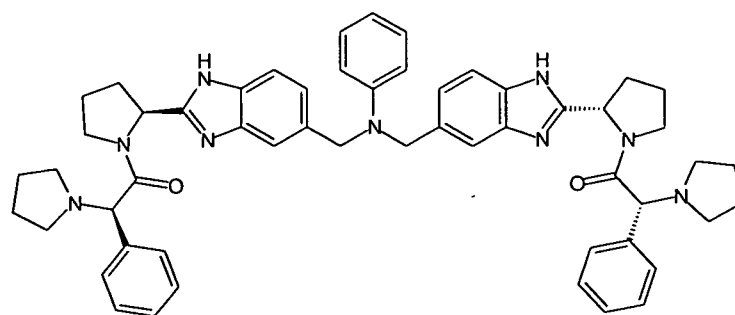
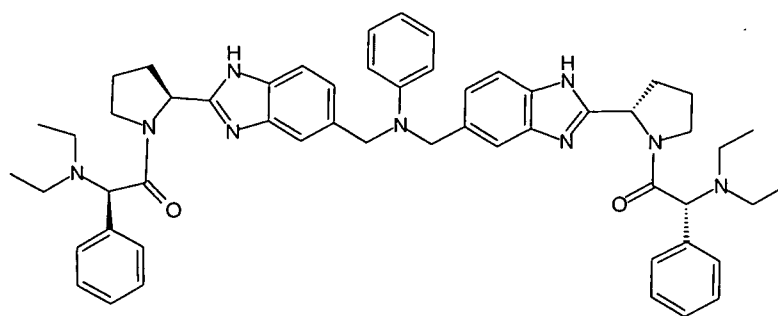
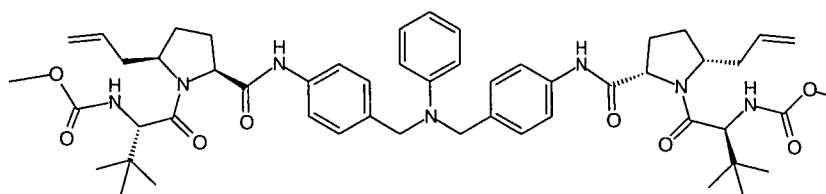
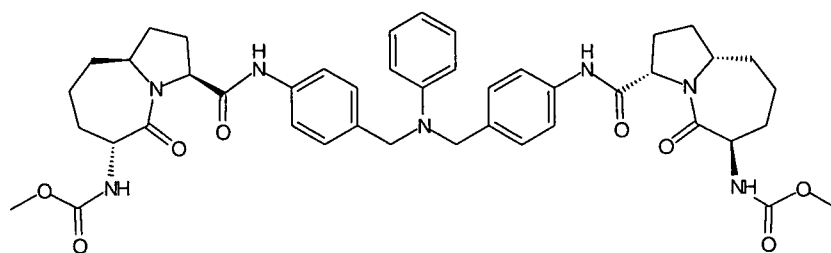
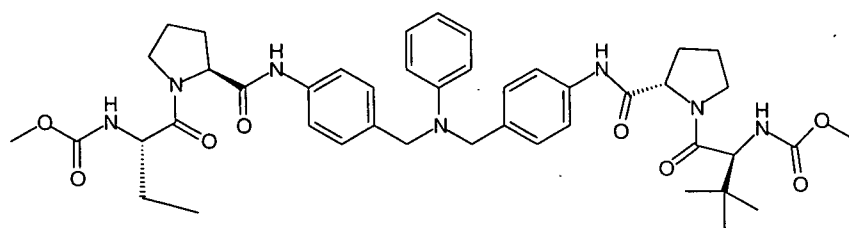


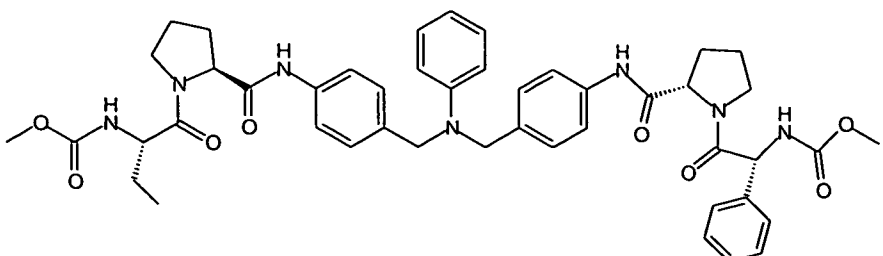
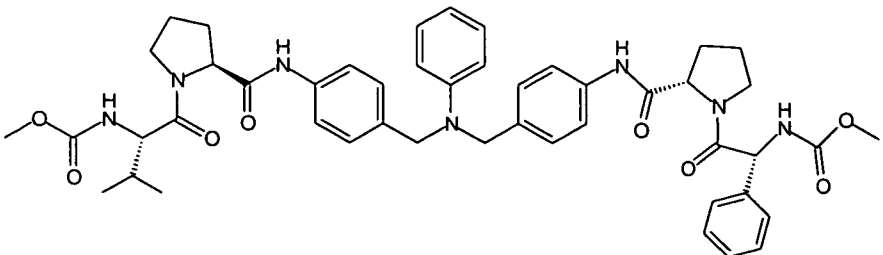
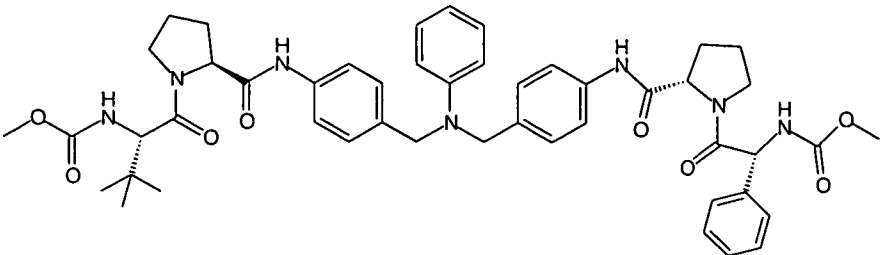
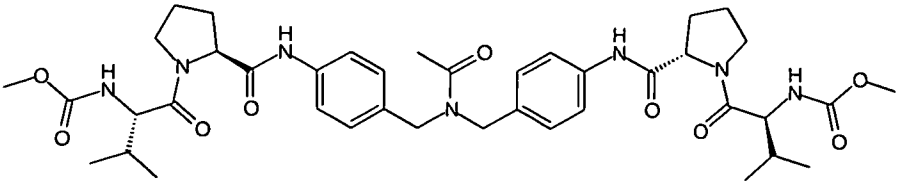
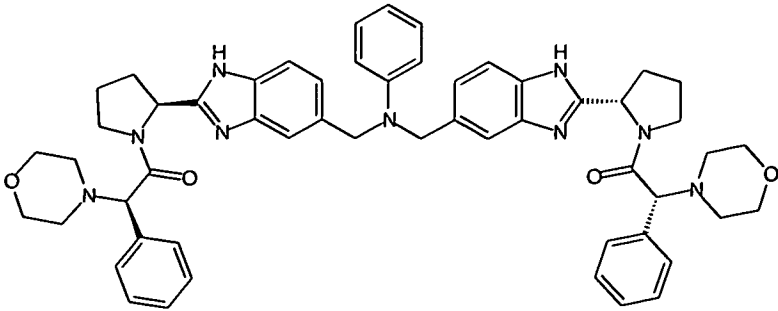


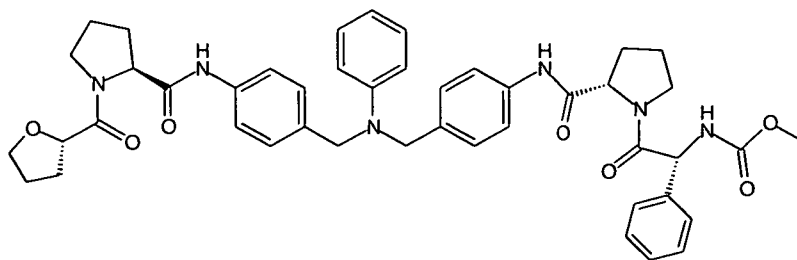
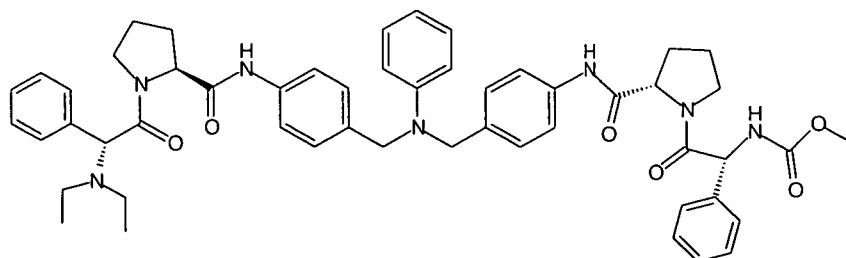
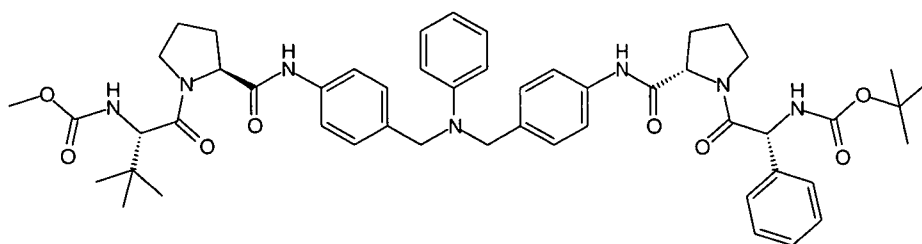
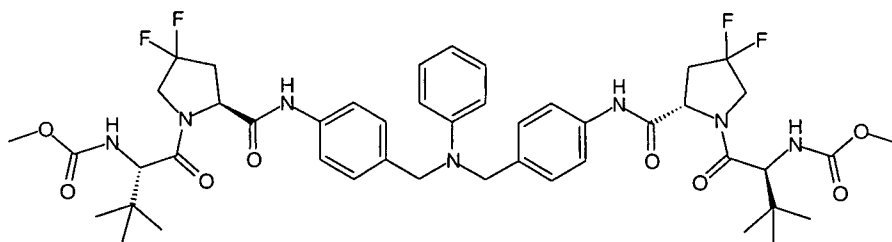
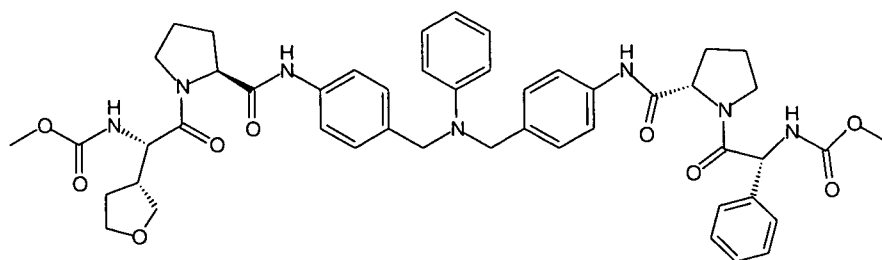


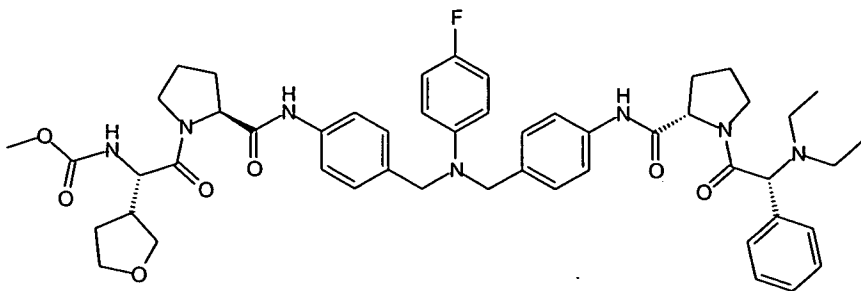
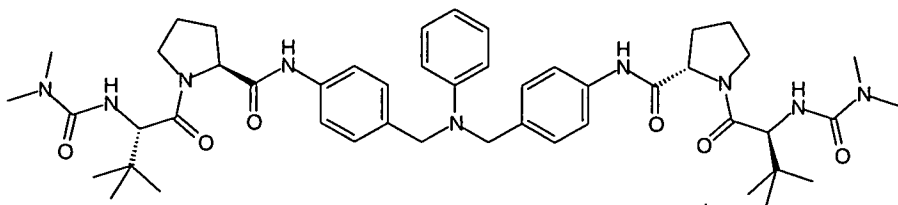
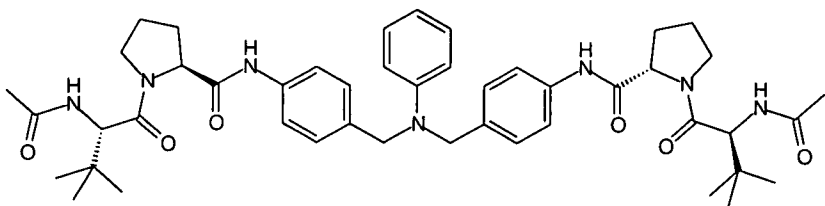
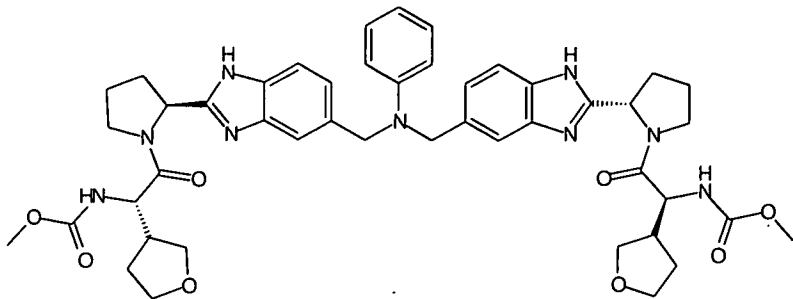
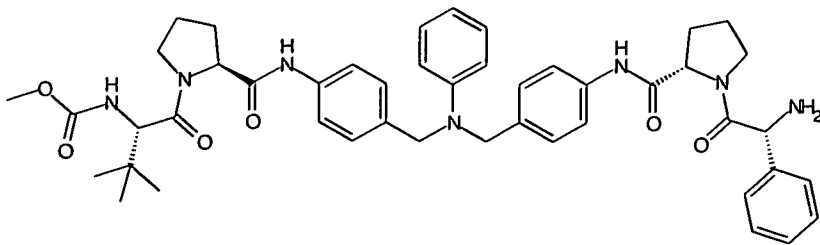


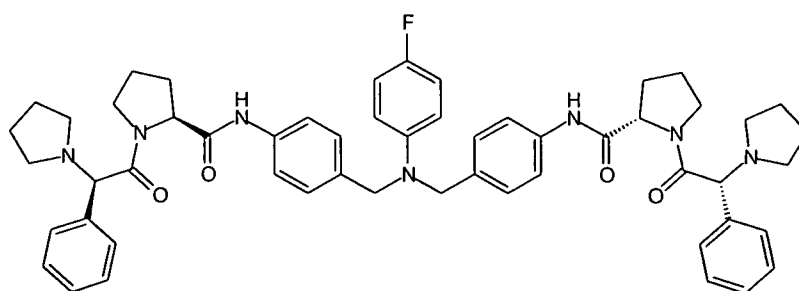
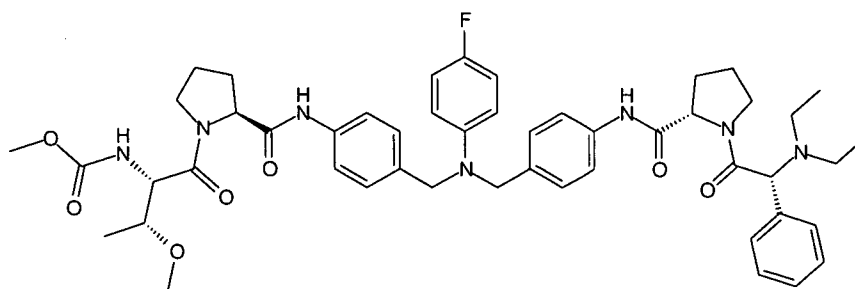
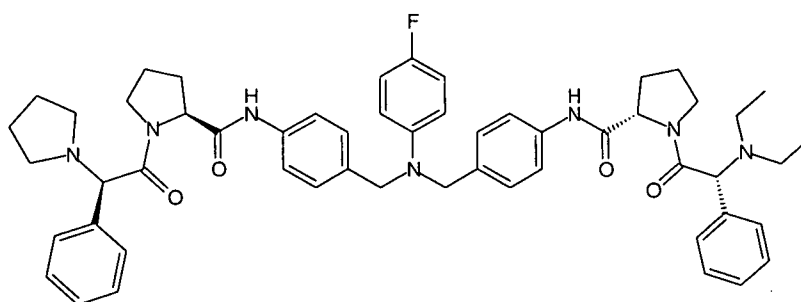
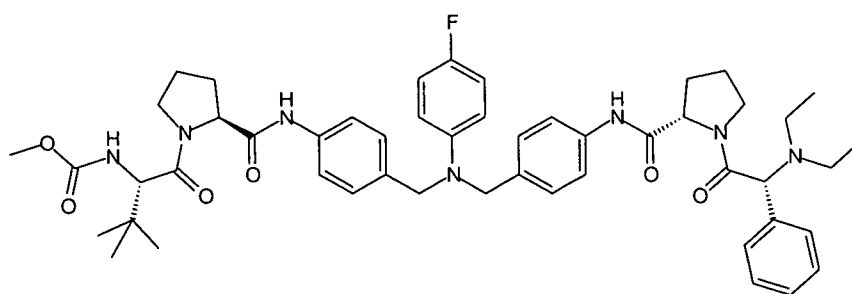


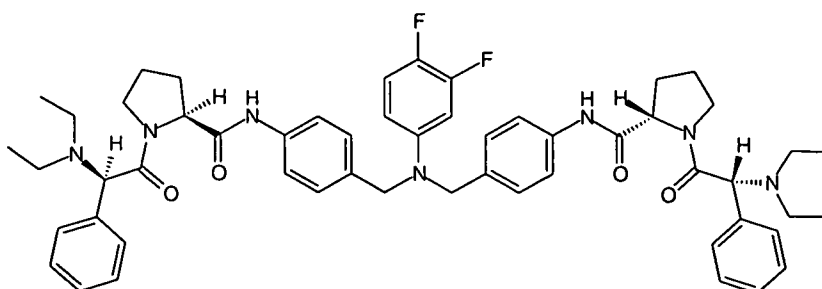
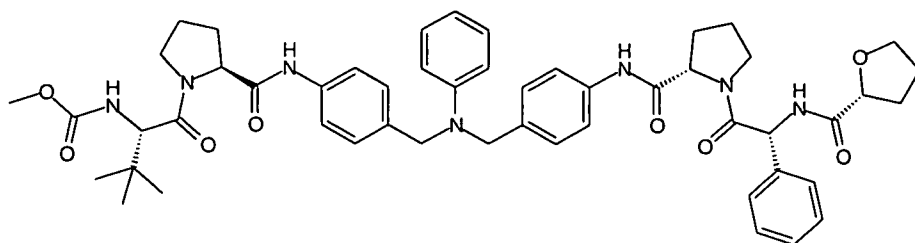
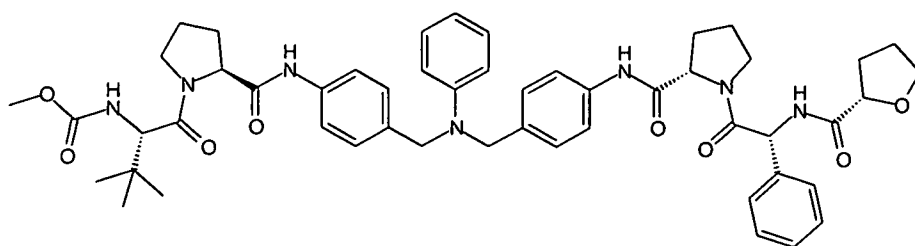
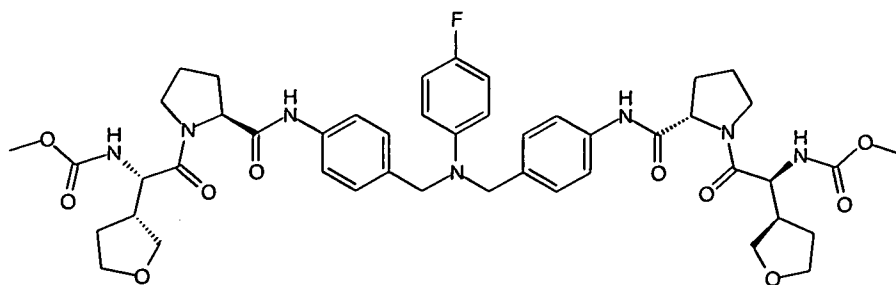


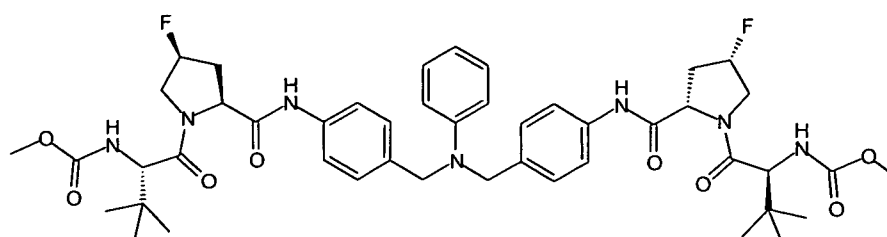
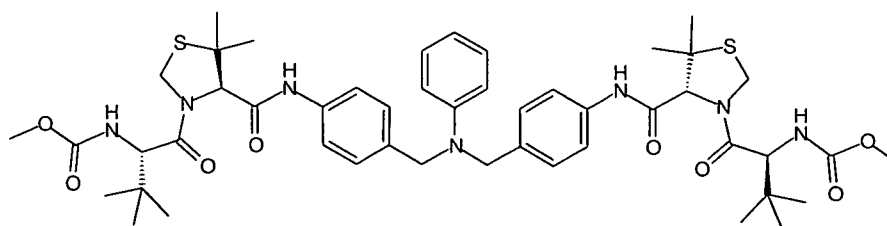
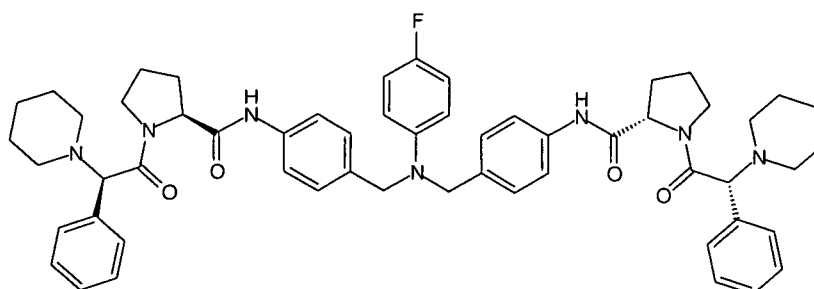
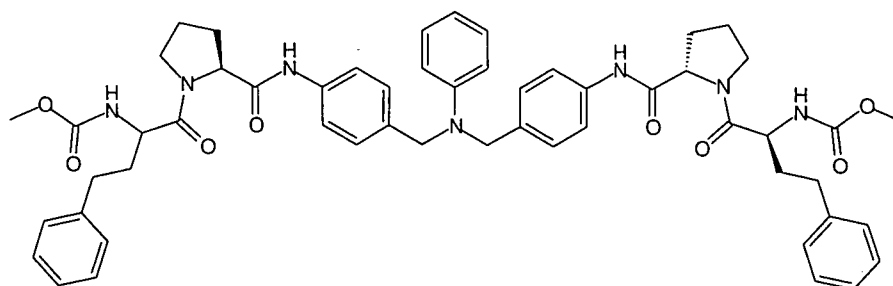
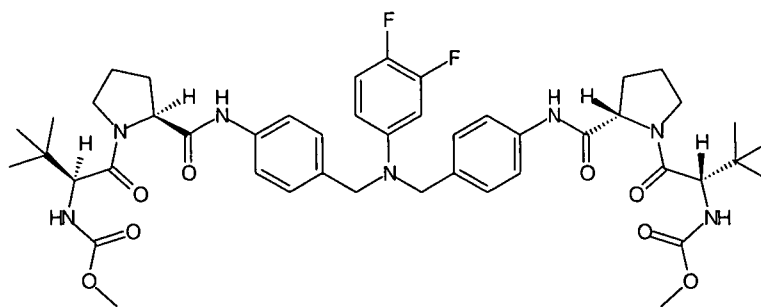


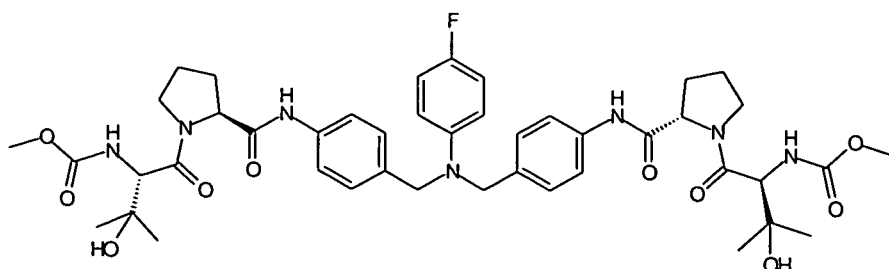
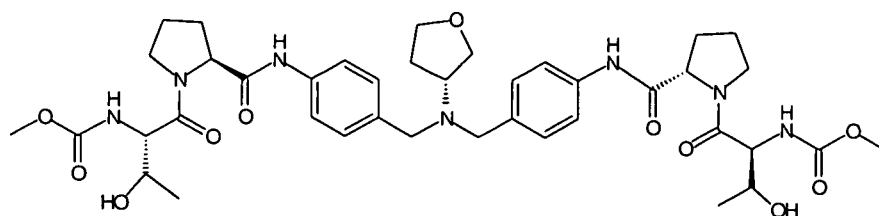
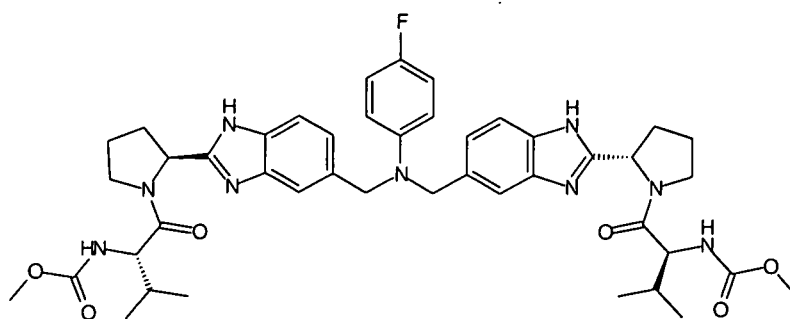
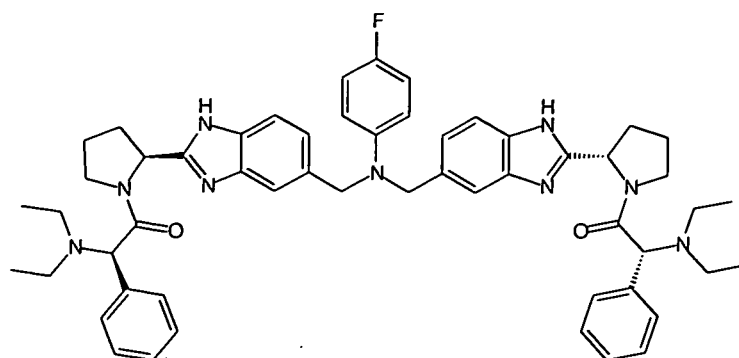


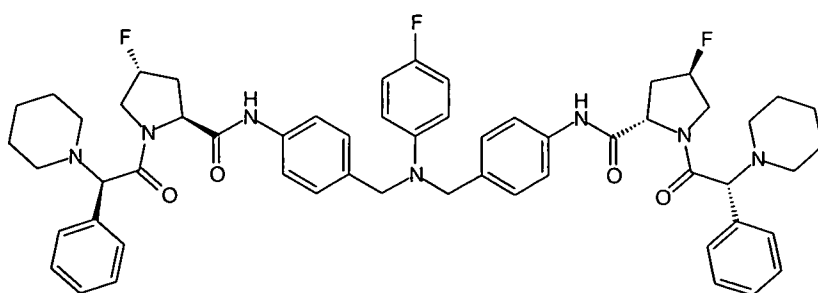
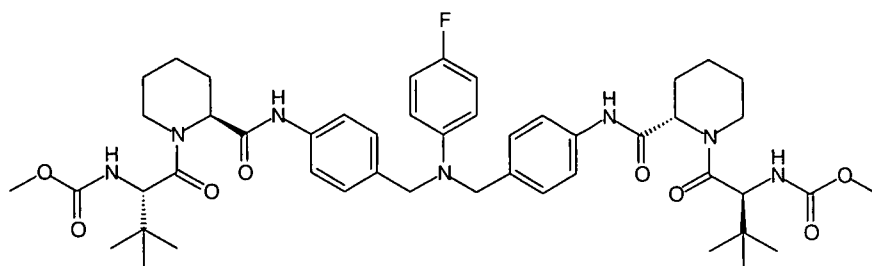
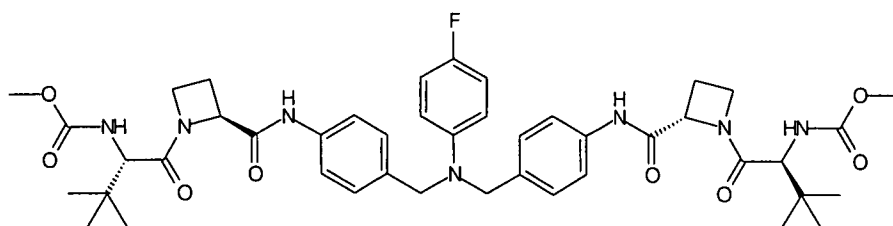
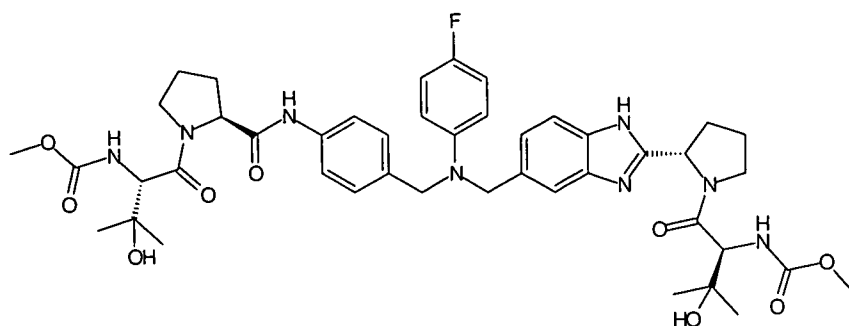


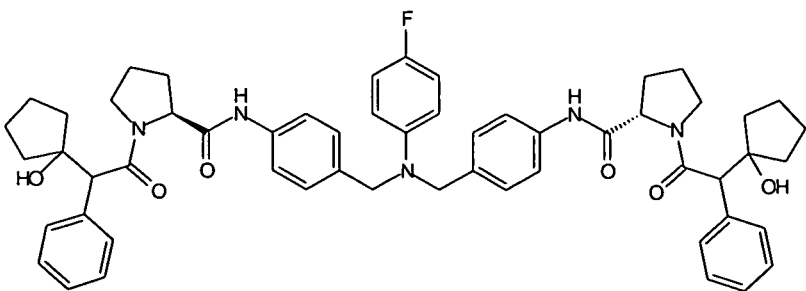
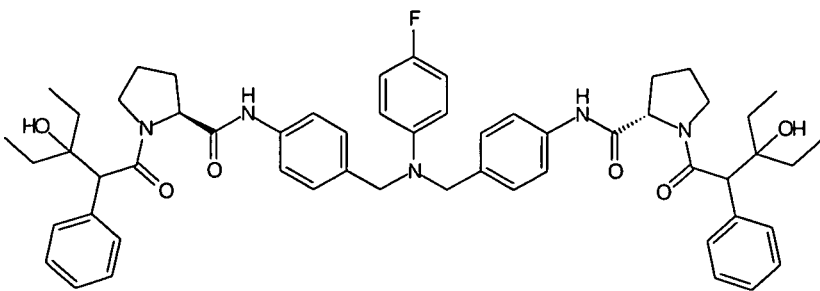
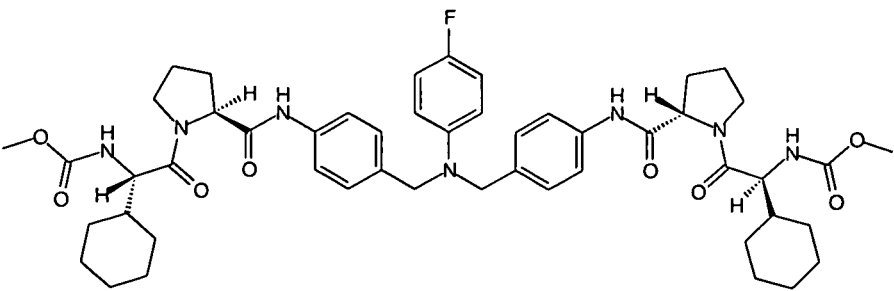
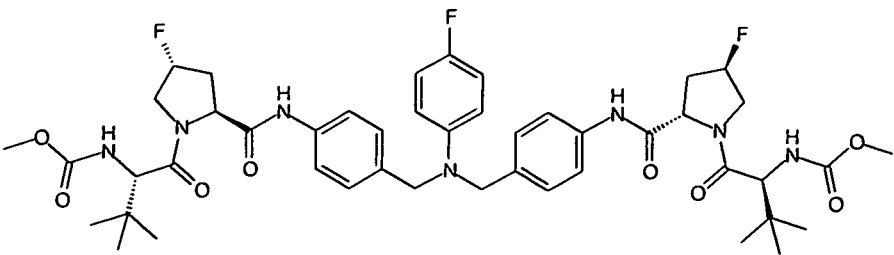


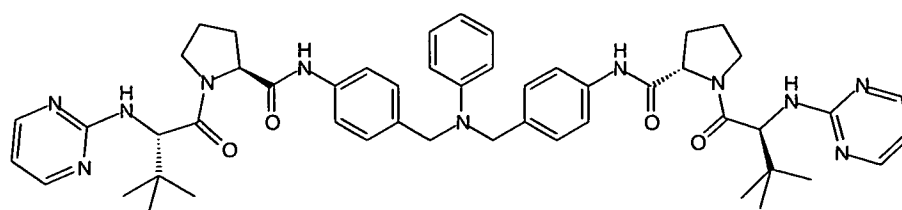
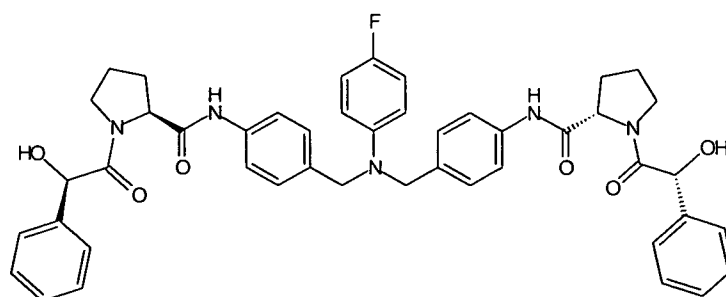
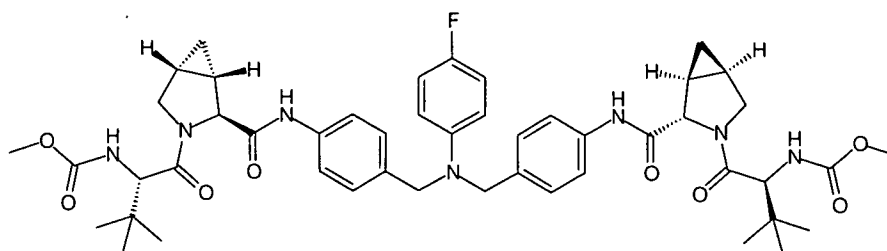
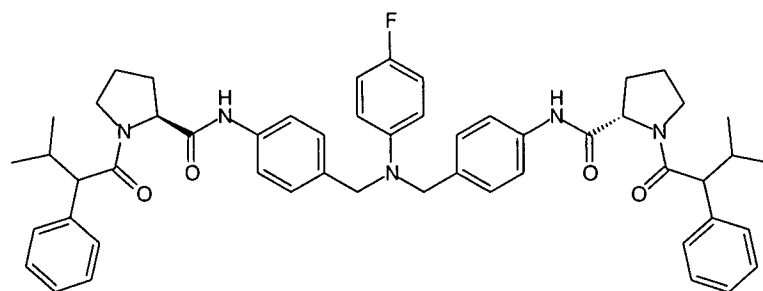
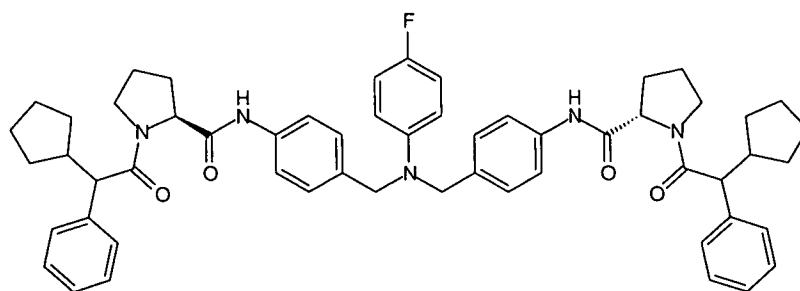


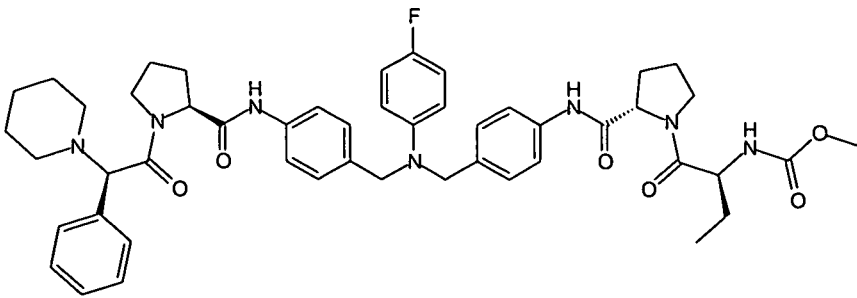
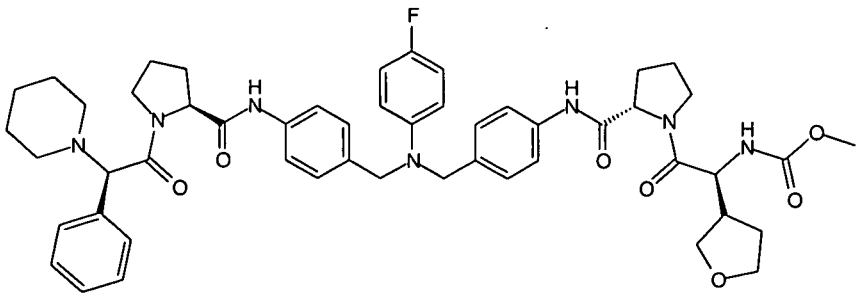
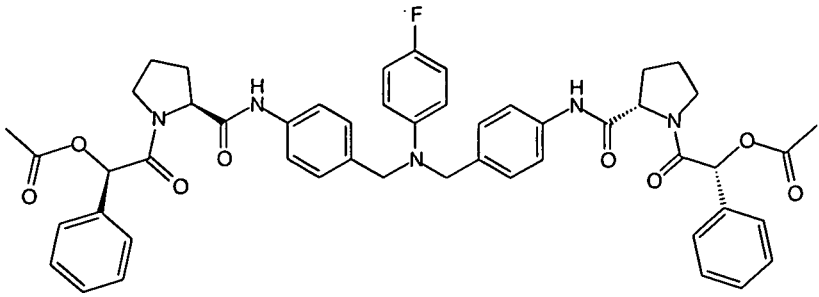
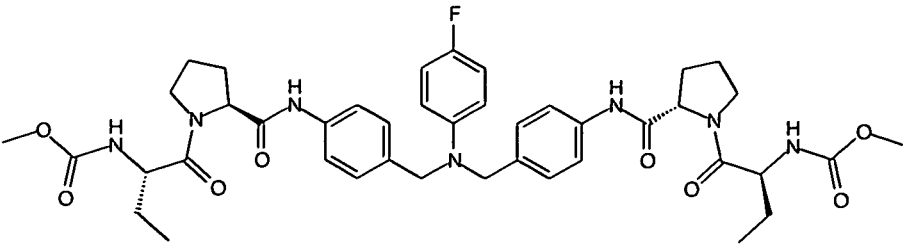


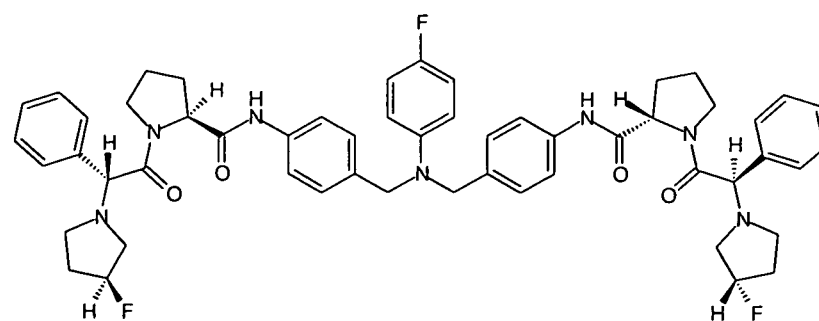
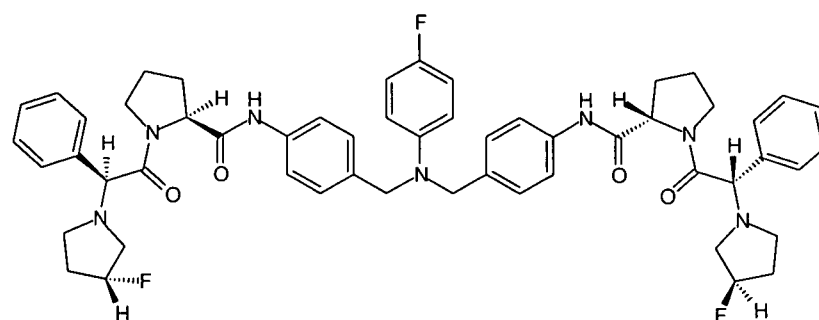
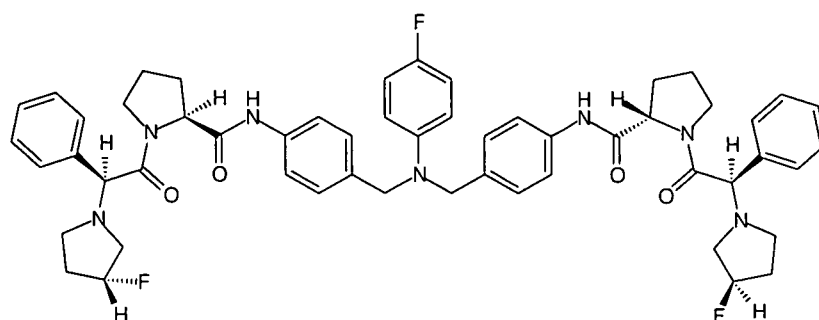
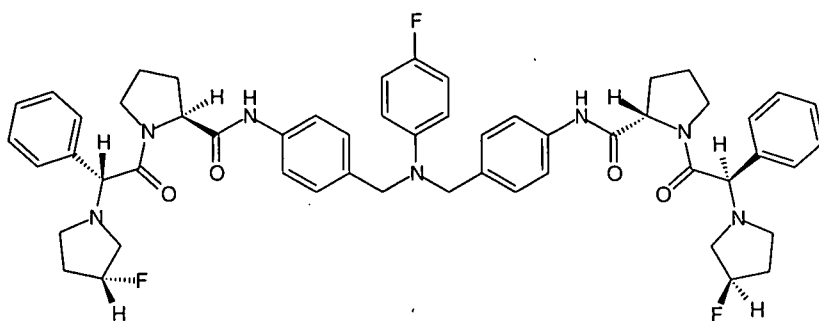


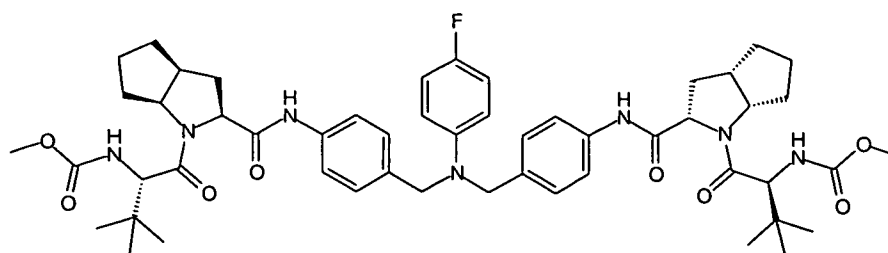
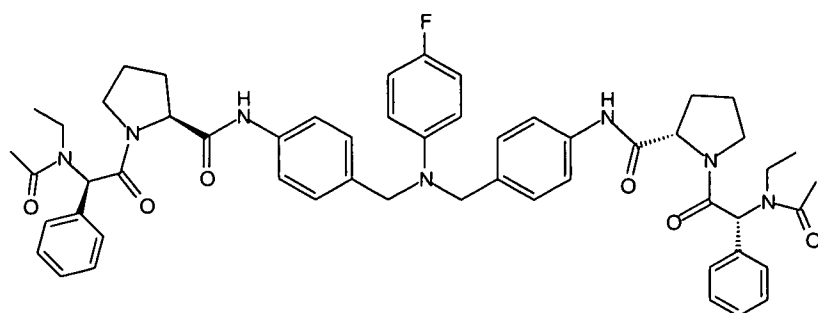
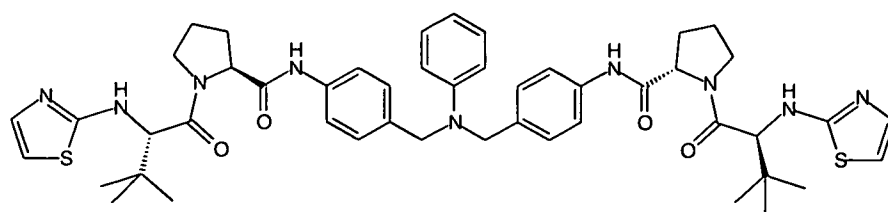
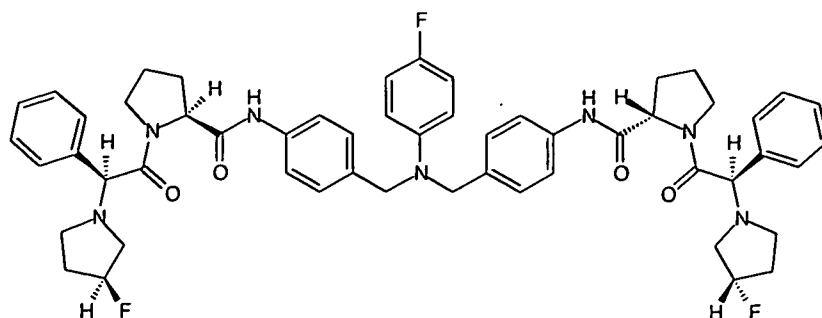


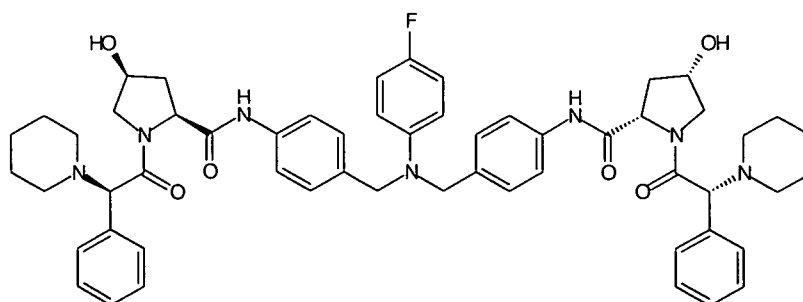
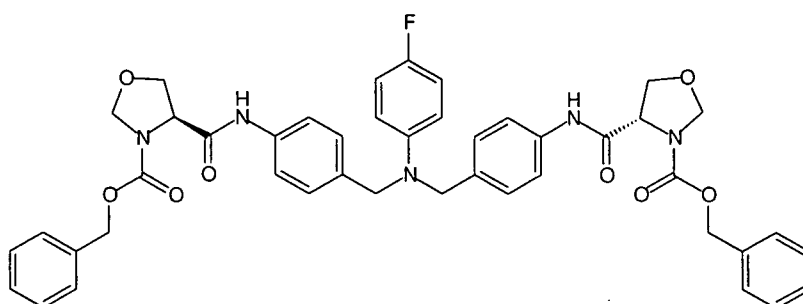
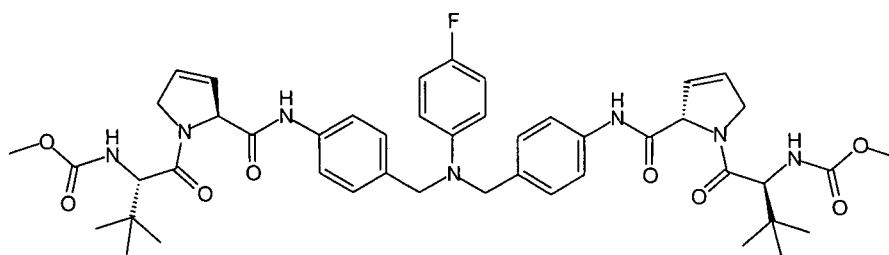
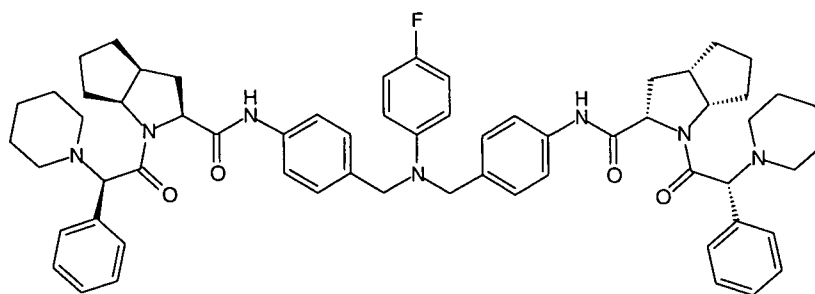


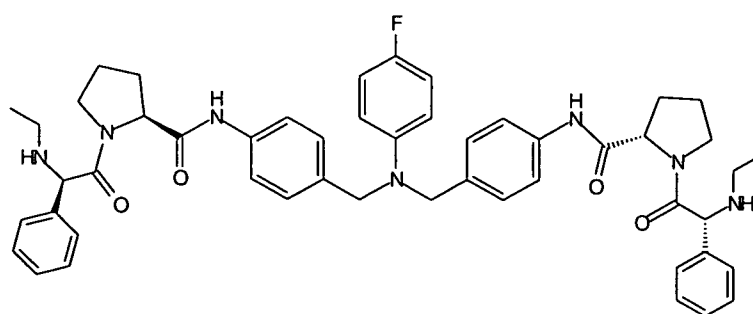
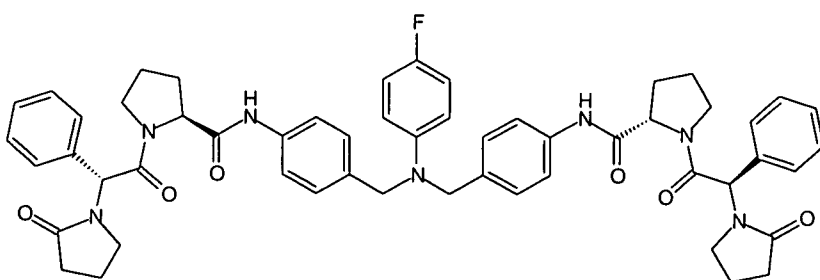
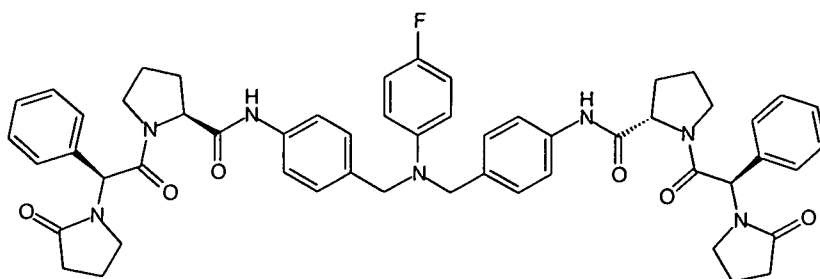
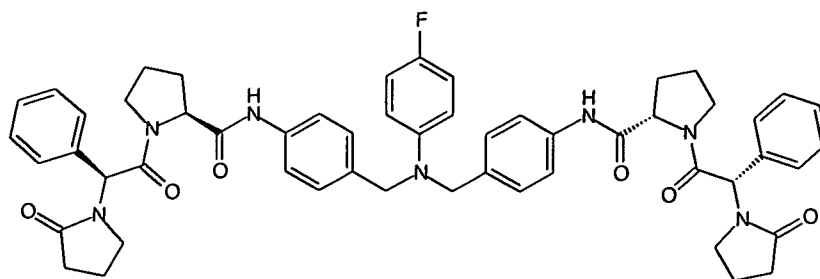


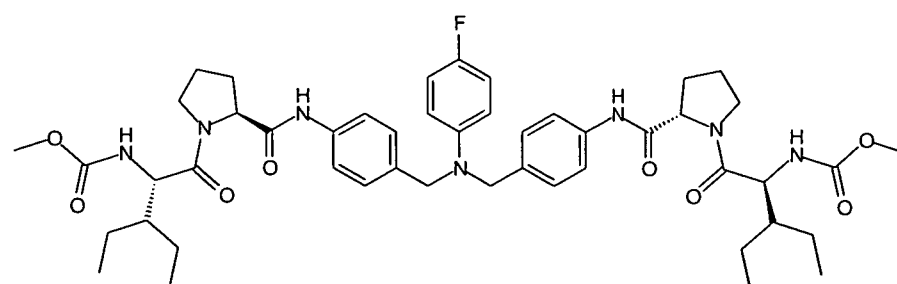
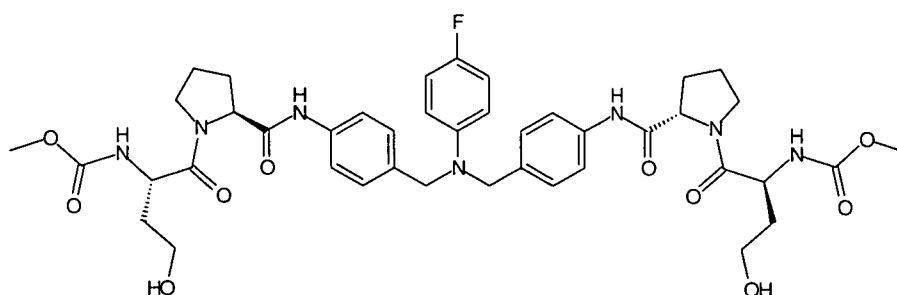
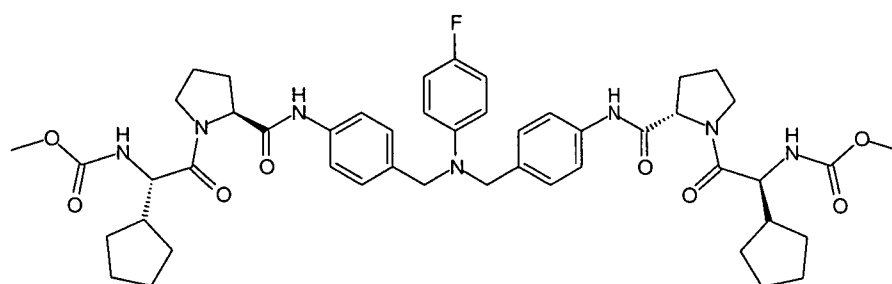
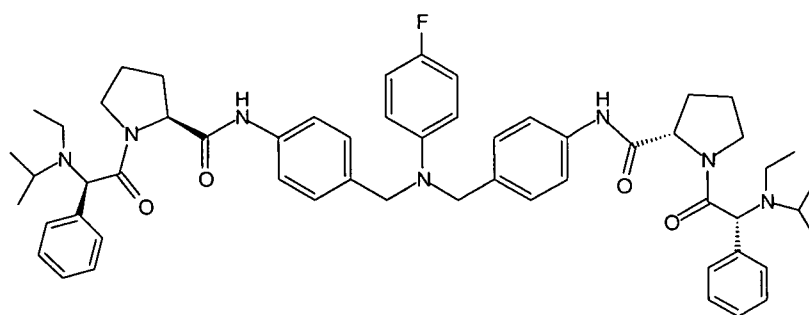


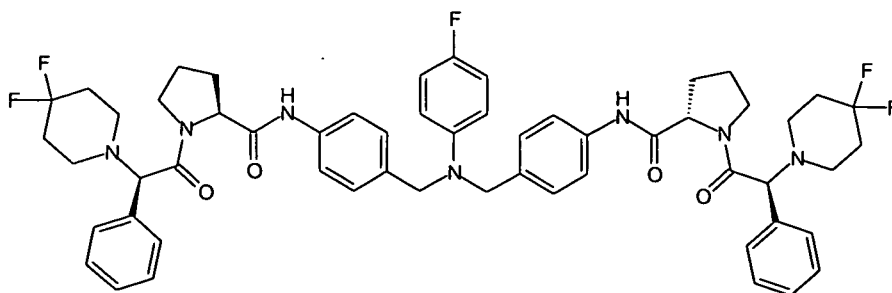
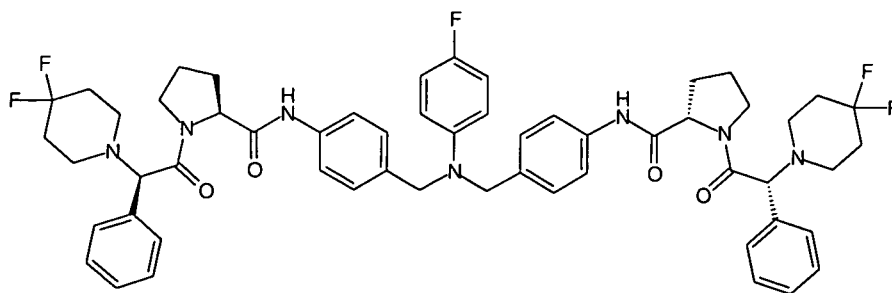
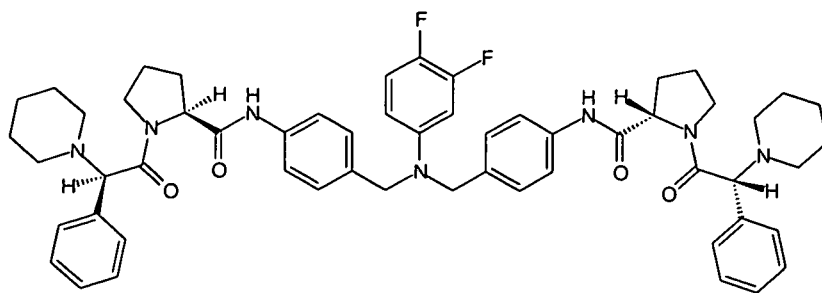
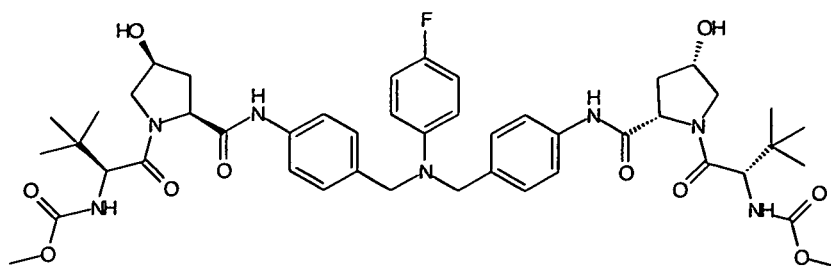


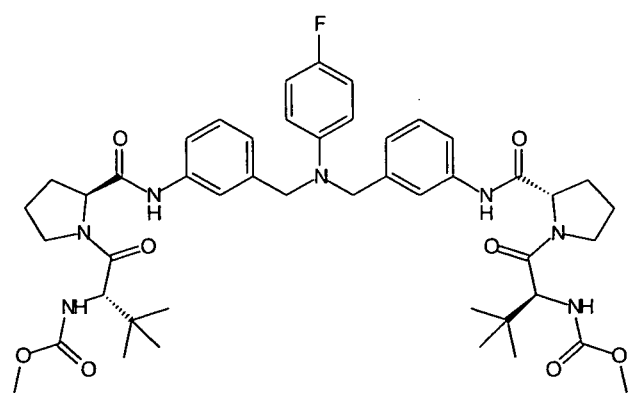
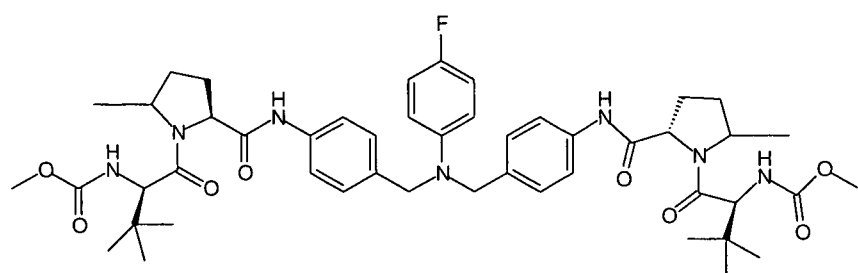
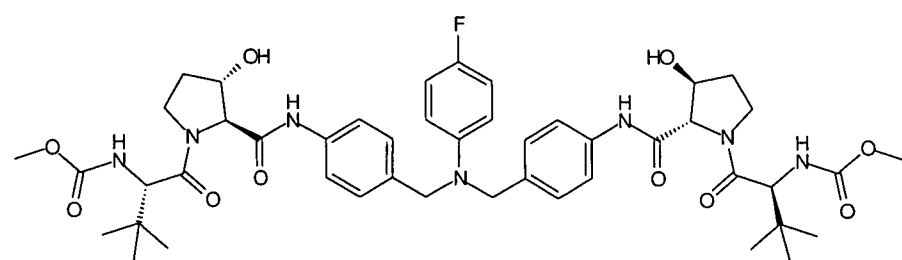
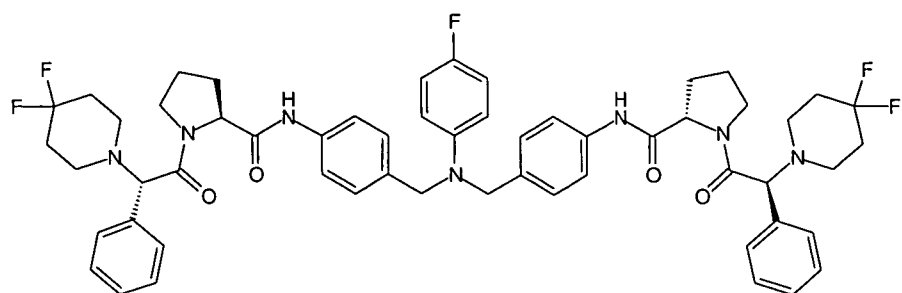


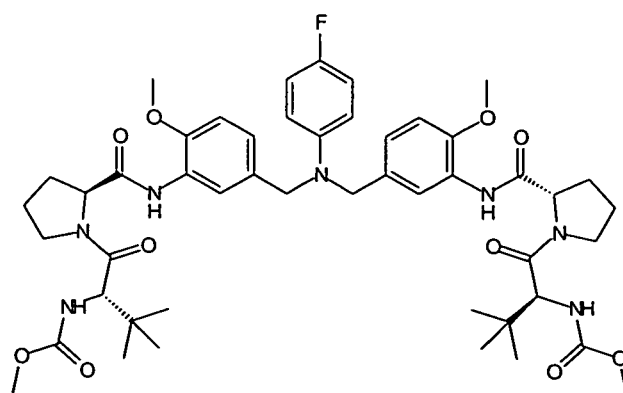
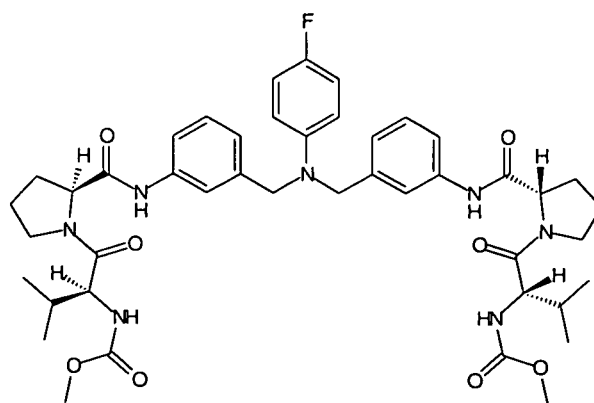
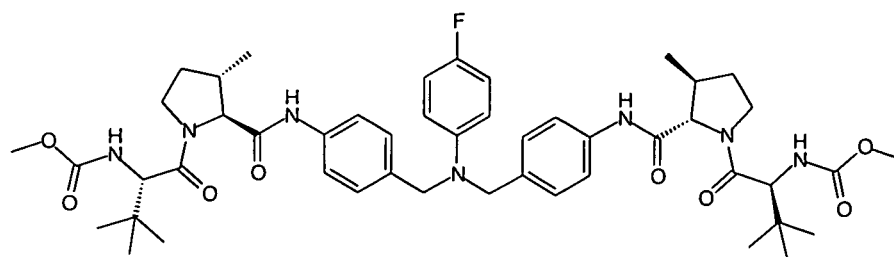
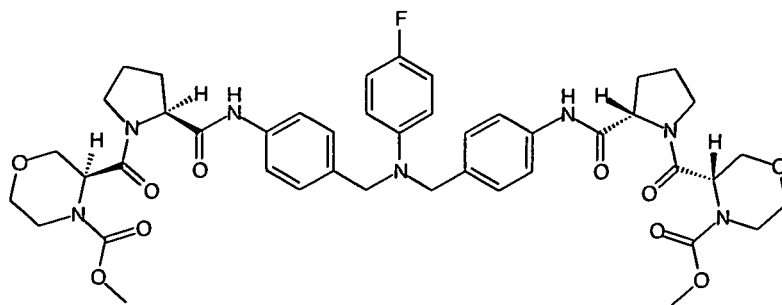




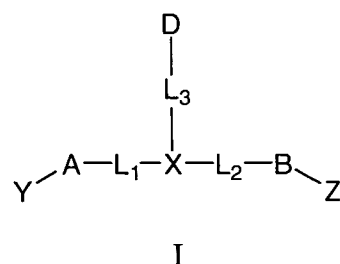








再者，下列式I化合物可以類似方式，根據本發明製備，



其中A係選自表1a，B係選自表1b，D係選自表2，Y與Z係各獨立選自表3，且A、B及D係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代，及其中X, L_1 , L_2 , L_3 及 R_A 均如上述。較佳情況是，X為N， L_1 與 L_2 係各獨立為 C_1 - C_6 伸烷基(例如 $-(CH_2)-$)，且 L_3 為鍵結，其中 L_1 與 L_2 係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基，且 R_T 、 R_S 及 R_S' 均如上文定義。

表 1a. A

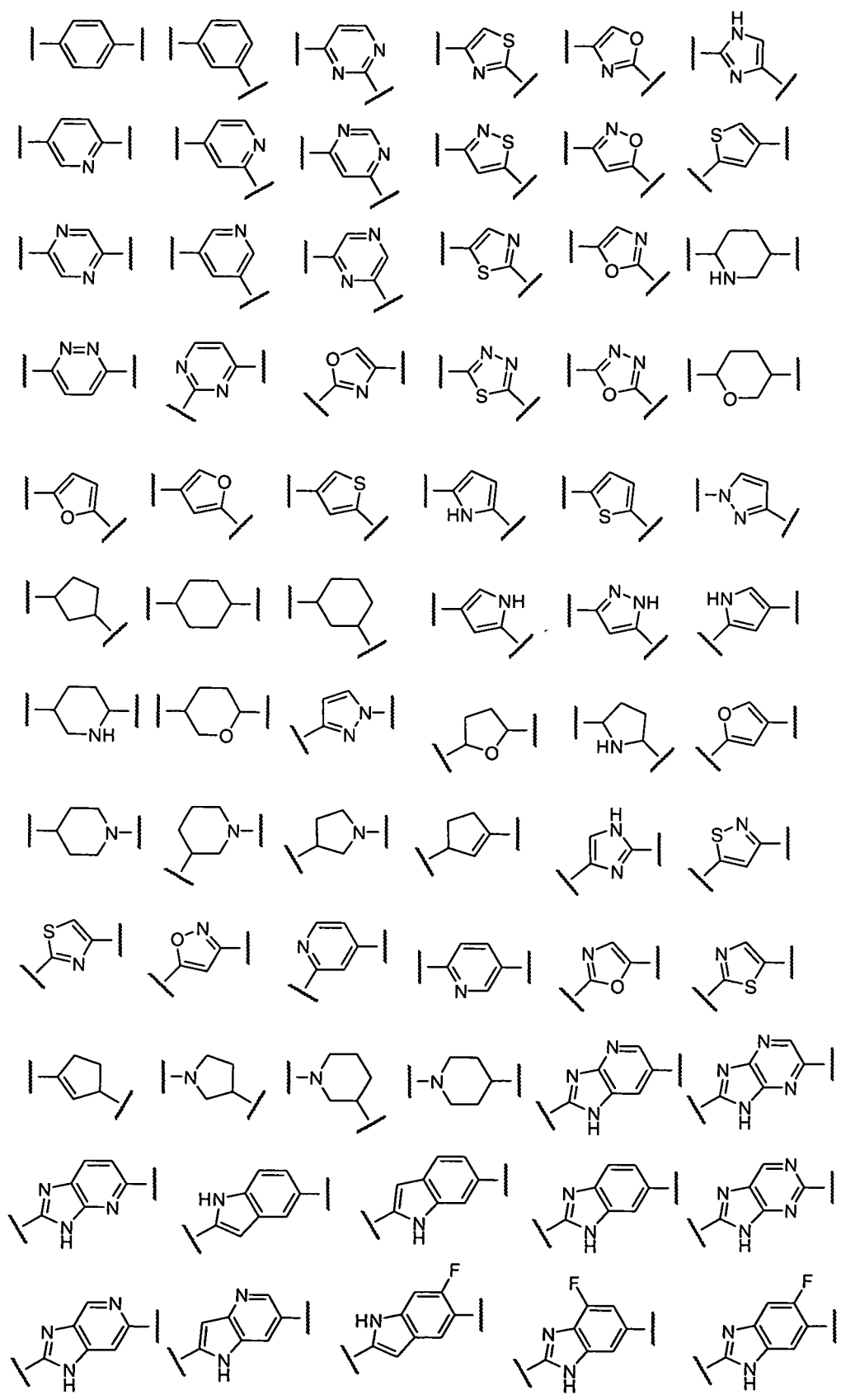


表 1b. B

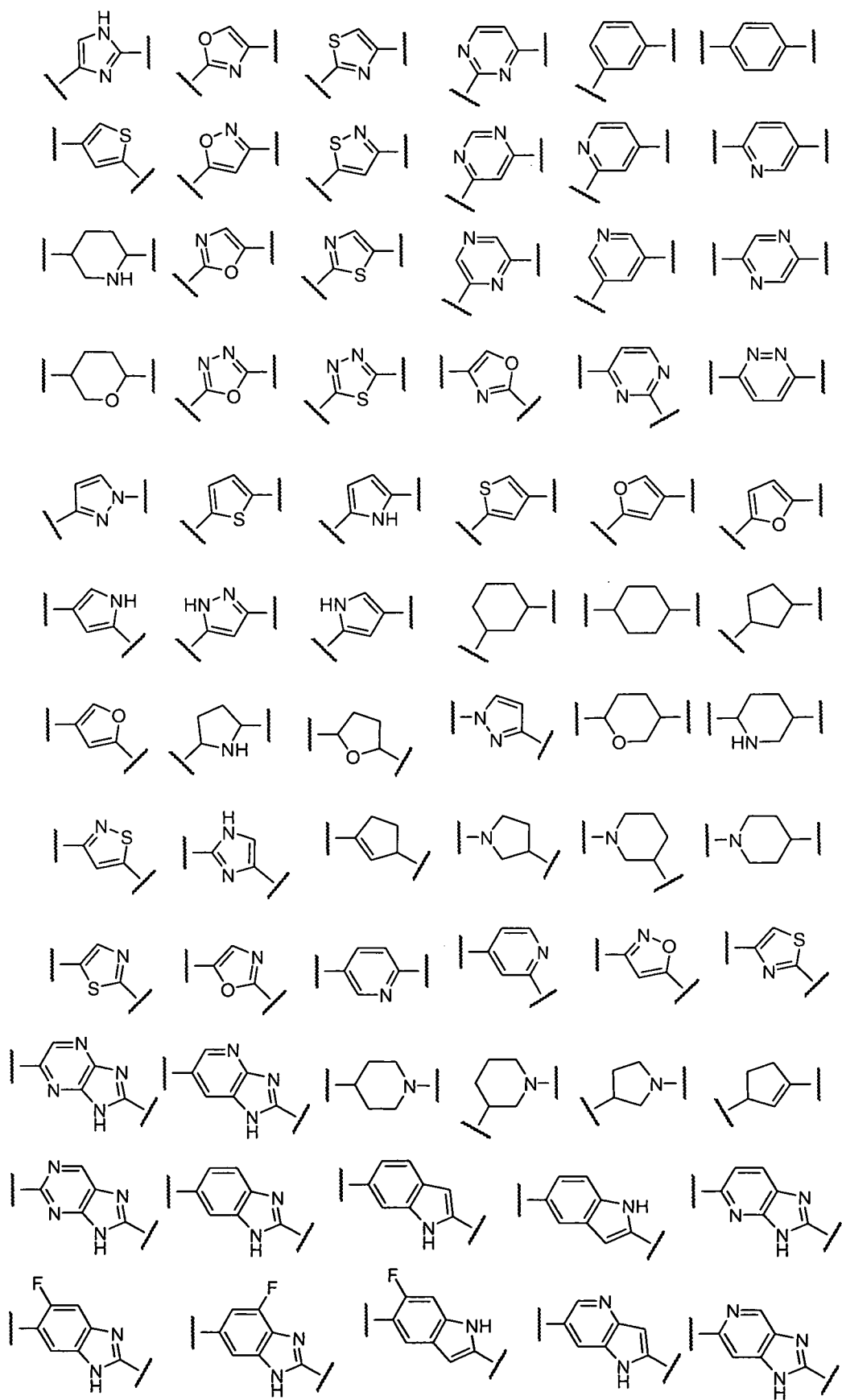


表 2. D

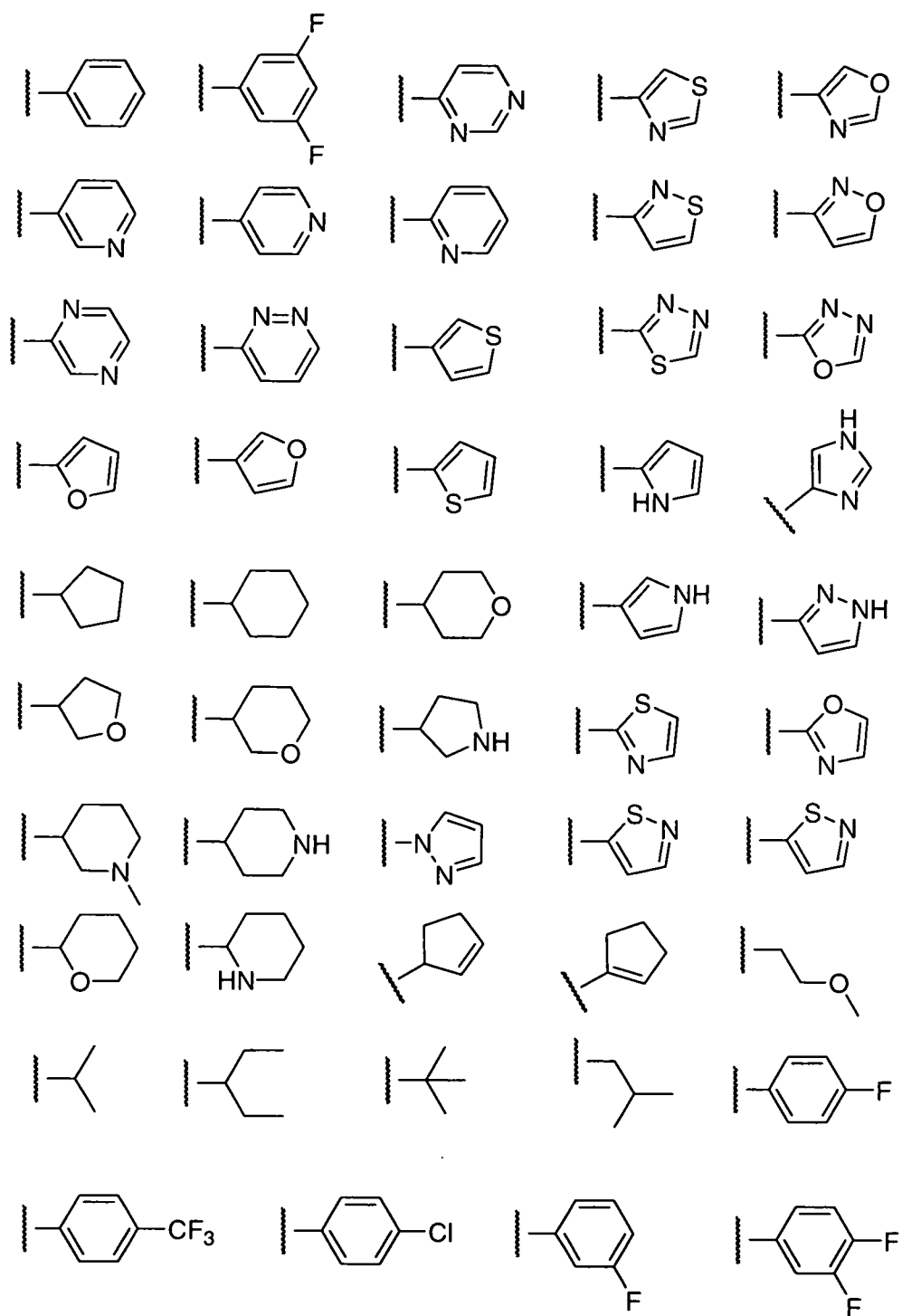


表 3. Y 與 Z

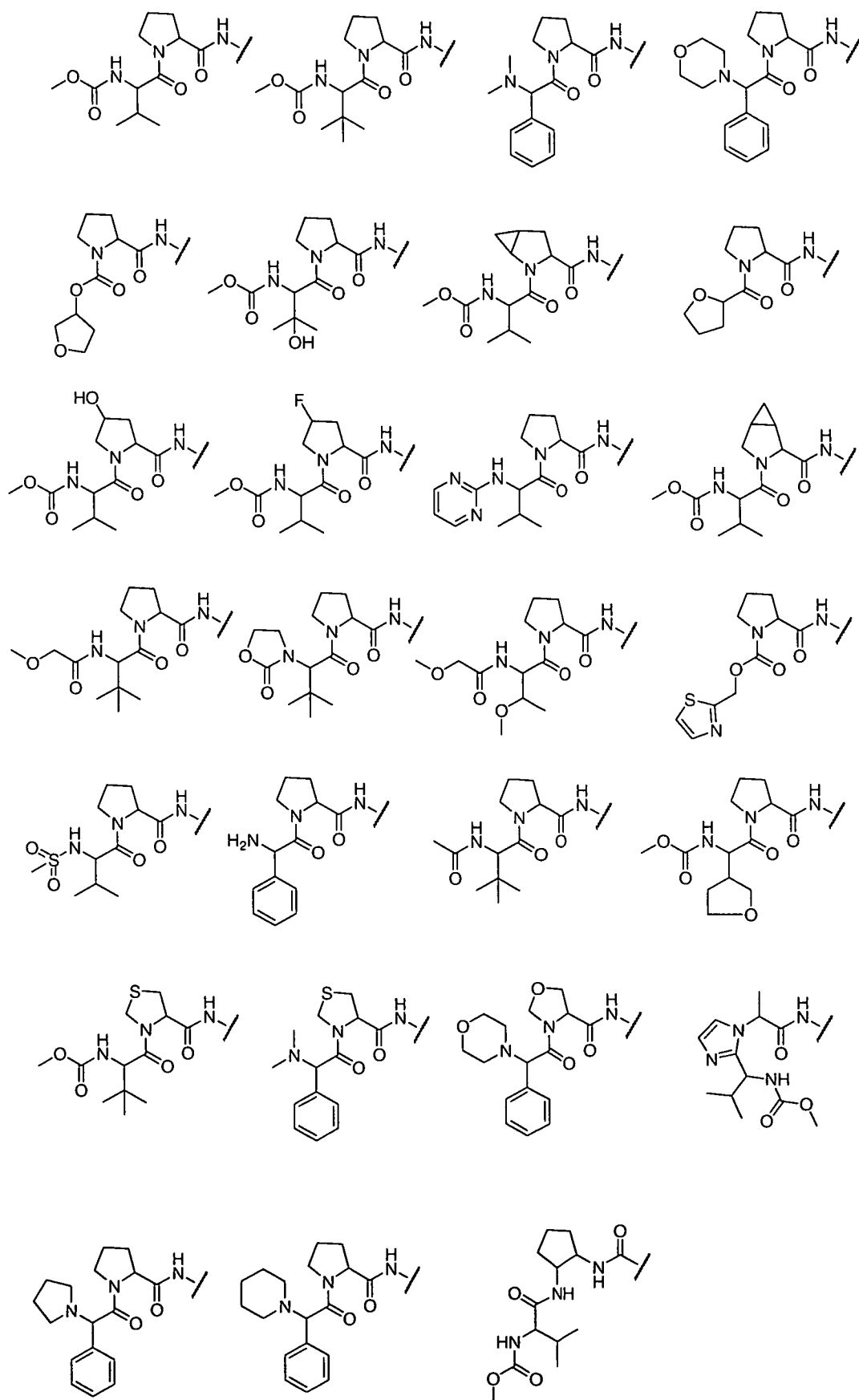


表 3. Y 與 Z (續)

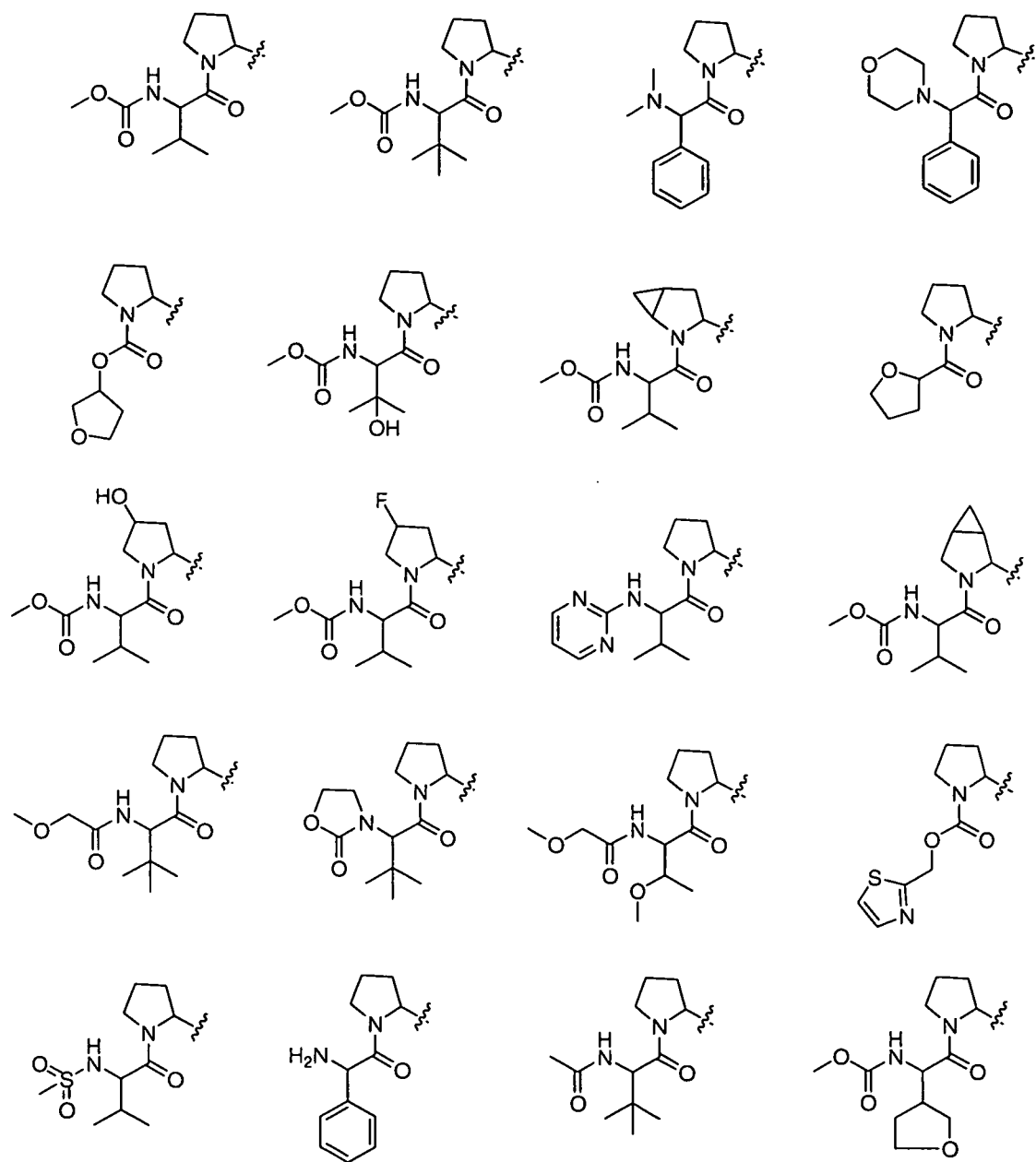
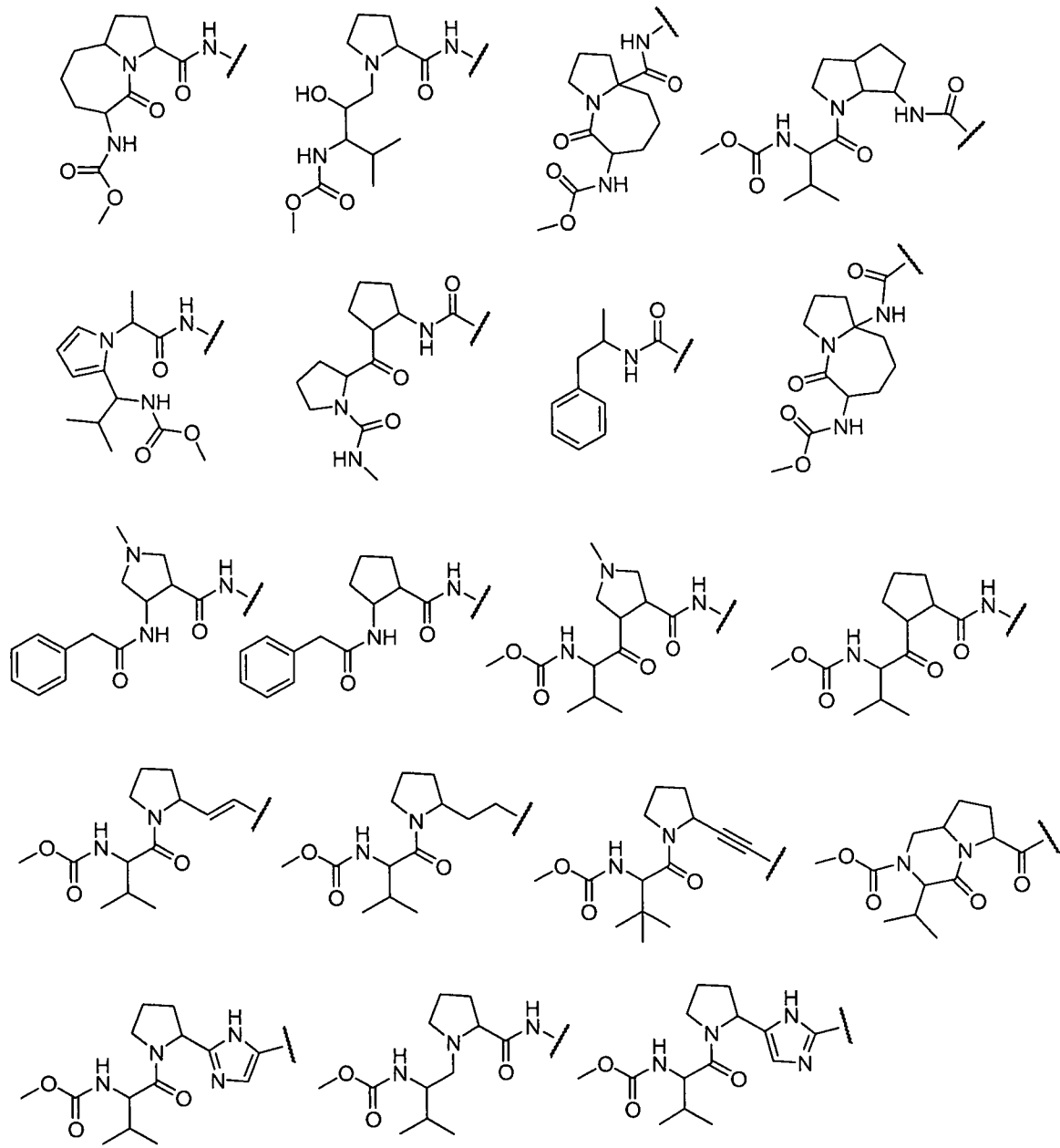


表 3. Y 與 Z (續)



本發明化合物之抑制活性可使用此項技藝中已知之多種檢測評估。例如，兩種安定亞基因組複製子細胞系可在細胞培養物中被使用於化合物特徵鑒定：一種衍生自基因型 1a-H77，而另一種衍生自基因型 1b-Con1，個別得自德克薩斯 (Texas) 醫學分部大學 (Galveston, TX) 與 Apath, LLC (St. Louis, Mo)。複製子構造物可為雙順反子亞基因組複製子。基因型

1a複製子構造物含有衍生自HCV之H77菌種(1a-H77)之NS3-NS5B密碼區域。該複製子亦具有螢火蟲螢光素酶報告子與新黴素磷酸轉移酶(Neo)可選擇標記物。藉由FMDV 2a蛋白酶分離之此兩種編碼區域係包含雙順反子複製子構造物之第一個順反子，其中第二個順反子含有NS3-NS5B密碼區域，伴隨著添加適合突變型E1202G、K1691R、K2040R及S2204I。1b-Con1複製子構造物係與1a-H77複製子相同，惟HCV 5'UTR、3'UTR及NS3-NS5B密碼區域係衍生自1b-Con1菌種，且適合突變型為K1609E、K1846T及Y3005C。此外，1b-Con1複製子構造物含有灰質炎病毒IRES在HCV IRES與蟲螢光素酶基因之間。複製子細胞系可被保持在含有10% (v/v)牛胎兒血清(FBS)、100 IU/毫升青黴素、100毫克/毫升鏈黴素(Invitrogen)及200毫克/毫升G418 (Invitrogen)之Dulbecco氏變性Eagles培養基(DMEM)中。

本發明化合物對於HCV複製之抑制作用可藉由度量蟲螢光素酶報告子基因之活性而測得。例如，可將含複製子之細胞於密度為每井5000個細胞下，在含有5% FBS之100微升DMEM中，接種至96井板中。隔天，可將化合物在二甲亞砜(DMSO)中稀釋，以在一系列八種半對數稀釋液中產生200x儲備液。然後，可將此稀釋系列在含有5% FBS之培養基中進一步稀釋100倍。將具有抑制劑之培養基添加至已經包含具有5% FBS之100微升DMEM之過夜細胞培養板中。在度量於人類血漿存在下之抑制活性之檢測中，得自過夜細胞培養板之培養基可被含有40%人類血漿與5% FBS之

DMEM 置換。可將細胞在組織培養培養器中培養三天，於此段時間後，30 微升被動溶胞緩衝劑 (Promega) 可被添加至各井中，接著，將板培養 15 分鐘，伴隨著搖動，以使細胞溶解。可將蟲螢光素溶液 (100 微升，Promega) 添加至各井中，且蟲螢光素酶活性可以 Victor II 發光計 (Perkin-Elmer) 度量。HCV RNA 複製之抑制百分比可針對各化合物濃度計算，且 EC_{50} 值可使用吻合至 4-參數計算等式之非線性回歸曲線及 GraphPad Prism 4 軟體計算而得。使用上述檢測或同樣以細胞為基礎之複製子檢測，本發明之代表性化合物係顯示抵抗 HCV 複製之顯著抑制活性。

本發明之特徵亦為包含本發明化合物之醫藥組合物。本發明之醫藥組合物可包含一或多種本發明之化合物，其每一個具有式 I (或 I_A 、 I_B 或 I_C)。

此外，本發明之特徵為包含本發明化合物之藥學上可接受鹽、溶劑合物或前體藥物之醫藥組合物。在非限制下，藥學上可接受之鹽可為兩性離子，或衍生自藥學上可接受之無機或有機酸或鹼。較佳情況是，藥學上可接受之鹽係保留該化合物之自由態酸或鹼之生物有效性，而無不當毒性、刺激性或過敏性回應，具有合理利益/風險比，且係對其所意欲之用途有效，及不會在生物學上或在其他方面是不期望的。

本發明之進一步特徵為包含本發明化合物 (或其鹽、溶劑合物或前體藥物) 與另一種治療劑之醫藥組合物。以下述作為說明而非限制，此等其他治療劑可選自抗病毒劑 (例如抗

-HIV 劑、抗-HBV 劑或其他抗-HCV 劑，譬如 HCV 蛋白酶抑制劑、HCV 聚合酶抑制劑、HCV 解螺旋酶抑制劑、IRES 抑制劑或 NS5A 抑制劑)、抗細菌劑、抗真菌劑、免疫調制劑、抗癌或化學治療劑、消炎劑、反有意義 RNA、siRNA、抗體或關於治療肝硬化或肝臟發炎之藥劑。此等其他治療劑之特殊實例包括但不限於三唑核苷、 α -干擾素、 β -干擾素、經 PEG 化之干擾素- α 、經 PEG 化之干擾素- λ 、三唑核苷、維拉嘧啶(viramidine)、R-5158、尼塔唑奈得(nitazoxanide)、金剛胺、Debio-025、NIM-811、R7128、R1626、R4048、T-1106、PSI-7851、PF-00868554、ANA-598、IDX184、IDX102、IDX375、GS-9190、VCH-759、VCH-916、MK-3281、BCX-4678、MK-3281、VBY708、ANA598、GL59728、GL60667、BMS-790052、BMS-791325、BMS-650032、GS-9132、ACH-1095、AP-H005、A-831、A-689、AZD2836、特拉普瑞維(telaprevir)、玻西瑞維(boceprevir)、ITMN-191、BI-201335、VBY-376、VX-500 (Vertex)、PHX-B、ACH-1625、IDX136、IDX316、VX-813 (Vertex)、SCH 900518 (Schering-Plough)、TMC-435 (Tibotec)、ITMN-191 (Intermune, Roche)、MK-7009 (Merck)、IDX-PI (Novartis)、BI-201335 (Boehringer Ingelheim)、R7128 (Roche)、PSI-7851 (Pharmasset)、MK-3281 (Merck)、PF-868554 (Pfizer)、IDX-184 (Novartis)、IDX-375 (Pharmasset)、BILB-1941 (Boehringer Ingelheim)、GS-9190 (Gilead)、BMS-790052 (BMS)、阿布非隆(Albuzeron)(Novartis)、利托那伯(ritonavir)、另一種細胞色素 P450 單氧化酶抑制劑或其任何組合。

於一項具體實施例中，本發明之醫藥組合物包含一或多

種本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)，與一或多種其他抗病毒劑。

於另一項具體實施例中，本發明之醫藥組合物包含一或多種本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)，與一或多種其他抗-HCV劑。例如，本發明之醫藥組合物可包含具有式I、I_A、I_B或I_C之本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)，與一種藥劑，選自HCV聚合酶抑制劑(包括聚合酶抑制劑之核苷或非核苷類型)、HCV蛋白酶抑制劑、HCV解螺旋酶抑制劑、CD81抑制劑、環菲林(cyclophilin)抑制劑、IRES抑制劑或NS5A抑制劑。

於又另一項具體實施例中，本發明之醫藥組合物包含一或多種本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)，與一或多種其他抗病毒劑，譬如抗-HBV、抗-HIV劑或抗-A型肝炎、抗-D型肝炎、抗-E型肝炎或抗-G型肝炎劑。抗-HBV劑之非限制性實例包括阿迪弗伐(adefovir)、拉米五定(lamivudine)及天諾弗伐(tenofovir)。抗-HIV藥物之非限制性實例包括利托那伯(ritonavir)、洛平那伯(lopinavir)、因地那伯(indinavir)、尼爾非那伯(nelfinavir)、沙昆那伯(saquinavir)、安普瑞那伯(amprenavir)、阿塔那伯(atazanavir)、提普蘭那伯(tipranavir)、TMC-114、弗山普那伯(fosamprenavir)、寄多夫定(zidovudine)、拉米五定(lamivudine)、二丹諾辛(didanosine)、史塔五定(stavudine)、天諾弗伐(tenofovir)、佳西塔賓(zalcitabine)、阿巴卡伐(abacavir)、依發伯恩姿(efavirenz)、聶伯拉平(nevirapine)、迪拉伯汀(delavirdine)、TMC-125、L-870812、S-1360、

恩弗維太(enfuvirtide)、T-1249，或其他HIV蛋白酶、反轉錄酶、整合酶或融合抑制劑。任何其他所要之抗病毒劑亦可被加入本發明之醫藥組合物中，如熟諳此藝者所明瞭。

本發明之醫藥組合物典型上包含藥學上可接受之載劑或賦形劑。適當藥學上可接受之載劑/賦形劑之非限制性實例包括糖類(例如乳糖、葡萄糖或蔗糖)、澱粉(例如玉米澱粉或馬鈴薯澱粉)、纖維素或其衍生物(例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素或纖維素醋酸酯)、油類(例如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油或大豆油)、二醇類(例如丙二醇)、緩衝劑(例如氫氧化鎂或氫氧化鋁)、瓊脂、海藻酸、粉末狀西黃蓍樹膠、麥芽、明膠、滑石、可可豆脂、不含熱原水、等滲鹽水、林格氏溶液、乙醇或磷酸鹽緩衝溶液。潤滑劑、著色劑、離型劑、塗覆劑，增甜、矯味或芳香劑，防腐劑或抗氧化劑，亦可被加入本發明之醫藥組合物中。

本發明之醫藥組合物可以其投藥途徑為基礎，使用此項技藝中所習知之方法調配。例如，無菌可注射製劑可使用適當分散或潤濕劑與懸浮劑，製成無菌可注射水性或油性懸浮液。供直腸投藥用之栓劑可經由將藥物與適當無刺激性賦形劑譬如可可豆脂或聚乙二醇混合而製成，該賦形劑在一般溫度下為固體，但在直腸溫度下為液體，因此將在直腸中溶解並釋出藥物。供口服投藥之固體劑型可為膠囊、片劑、丸劑、粉末或顆粒。在此種固體劑型中，可將活性化合物與至少一種惰性稀釋劑譬如蔗糖、乳糖或澱粉

互混。除了惰性稀釋劑以外，固體劑型亦可包含其他物質，譬如潤滑劑。在膠囊、片劑及丸劑之情況中，該劑型亦可包含緩衝劑。片劑與丸劑可另外被製成具有腸溶性塗層。供口服投藥之液體劑型，可包括藥學上可接受之乳化液、溶液、懸浮液、糖漿或酏劑，含有此項技藝中常用之惰性稀釋劑。液體劑型亦可包含潤濕、乳化、懸浮、增甜、矯味或芳香劑。本發明之醫藥組合物亦可以微脂粒形式投藥，如在美國專利 6,703,403 中所述者。可應用於本發明之藥物配方係一般性地討論於例如 Hoover, John E., **REMINGTON** 氏醫藥科學 (Mack 出版公司 (Easton, PA): 1975) 與 Lachman, L. 編著，醫藥劑型 (Marcel Decker, New York, N. Y., 1980) 中。

本文中所述之任何化合物或其藥學上可接受之鹽可用以製備本發明之醫藥組合物。

本發明之進一步特徵為使用本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)以抑制 HCV 複製之方法。此等方法包括使被 HCV 病毒感染之細胞與有效量之本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)接觸，藉以抑制 HCV 病毒在該細胞中之複製。於本文中使用之"抑制"係意謂顯著地降低或廢除正被抑制之活性(例如病毒複製)。在許多情況中，本發明之代表性化合物可降低 HCV 病毒之複製(例如，在如上文所述之一種 HCV 複製子檢測中)達至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 或更多。

本發明化合物可抑制一或多種 HCV 亞型。易於接受本發明之 HCV 亞型之實例包括但不限於 HCV 基因型 1、2、3、4、

5及6，包括HCV基因型1a、1b、2a、2b、2c或3a。於一項具體實施例中，係使用一或多種本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)以抑制HCV基因型1a之複製。於另一項具體實施例中，係使用一或多種本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)以抑制HCV基因型1b之複製。於又再另一項具體實施例中，係使用一或多種本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)以抑制HCV基因型1a與1b兩者之複製。

本發明之特徵亦為使用本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)以治療HCV感染之方法。該方法典型上包括對HCV病患投予治療有效量之本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)或包含彼等之醫藥組合物，藉以降低病患之血液或肝臟中之HCV病毒含量。於本文中使用的"治療"一詞係指逆轉、減輕、抑制或預防此種術語所適用之病症或症狀或此種病症或症狀之一或多種病徵之進展。"治療法"一詞係指治療行為。於一項具體實施例中，此等方法係包括對HCV病患投予治療有效量之兩種或多種本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)或包含彼等之醫藥組合物，藉以降低病患之血液或肝臟中之HCV病毒含量。

本發明化合物(或其鹽、溶劑合物或前體藥物)可以單獨活性藥劑投予，或併用另一種所要之藥物，譬如其他抗-HCV劑、抗-HIV劑、抗-HBV劑、抗-A型肝炎劑、抗-D型肝炎劑、抗-E型肝炎劑、抗-G型肝炎劑或其他抗病毒藥物。本文中所述之任何化合物或其藥學上可接受之鹽可被採用

於本發明之方法中。

本發明化合物(或其鹽、溶劑或前體藥物)可以單一劑量或分離劑量投予病患。典型日服劑量範圍可為但不限於0.1至200毫克/公斤體重，譬如0.25至100毫克/公斤體重。單一劑量組合物可含有此等量或其約數，以構成日服劑量。各劑量較佳係含有足量之本發明化合物，其係有效降低病患之血液或肝臟中之HCV病毒負載。活性成份或合併之活性成份產生單一劑型之量，可依待治療之宿主及特定投藥模式而改變。應明瞭的是，對任何特定病患之特定劑量程度係依多種因素而定，包括所採用特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀態、性別、飲食、投藥時間、投藥途徑、排泄速率、藥物組合及接受治療之特定疾病之嚴重性。

本發明之進一步特徵為使用本發明之醫藥組合物以治療HCV感染之方法。該方法典型上係包括對HCV病患投予本發明之醫藥組合物，藉以降低病患之血液或肝臟中之HCV病毒含量。本文中所述之任何醫藥組合物可被使用於本發明之方法中。

此外，本發明之特徵為本發明之化合物或鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療HCV感染。本文中所述之任何化合物或其藥學上可接受之鹽可用以製造本發明之藥劑。

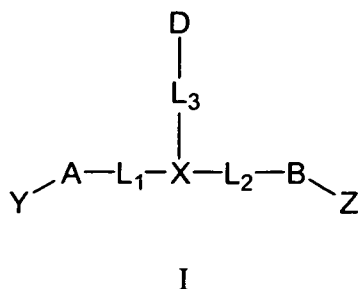
本發明化合物亦可以同位素方式經取代。較佳同位素取代包括以安定或非放射性同位素之取代，譬如氘、 ^{13}C 、 ^{15}N 或 ^{18}O 。重原子之併入，譬如以氘取代氫，可導致同位素

效應，其可改變藥物之藥物動力學。在一項實例中，於本發明化合物中之至少10莫耳%氫係被氘取代。在另一項實例中，於本發明化合物中之至少25莫耳%氫係被氘取代。在其他實例中，於本發明化合物中之至少50、60、70、80或90莫耳%氫係被氘取代。氘之天然豐度為約0.015%。氘取代或富含可在非限制下，藉由以氘交換質子，或藉由合成具有經富含或取代之起始物質之分子而達成。此項技藝中已知之其他方法亦可用於同位素取代。

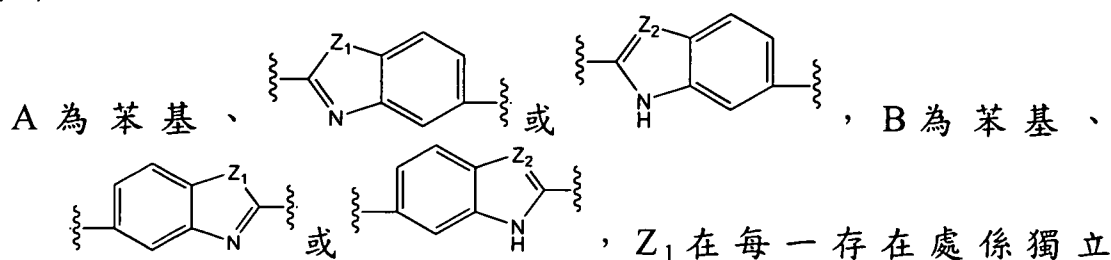
本發明之前述描述文係提供說明與描述，但並非意欲為毫無遺漏地，或將本發明限制於明確之所揭示者。修正與變型在明白上述陳述內容後是可能的，或可獲取自本發明之實施。因此，應注意的是，本發明之範圍係由請求項及其等效事物所界定。

七、申請專利範圍：

1. 一種式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，



其中：



選自 O、S、NH 或 CH₂，Z₂ 在每一存在處係獨立選自 N 或 CH，其中 A 與 B 係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代；

D 為 C₅-C₆ 碳環、5-至 6-員雜環或 6-至 10-員雙環，且係被一或多個 R_M 取代，其中 R_M 為鹵素、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基或 -L_S-R_E；或 D 為 R_A；

X 為 N；

L₁ 與 L₂ 為 -(CH₂)-，且係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、R_T、-O-R_S、-S-R_S、-N(R_SR_S')、-OC(O)R_S、-C(O)OR_S、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；

L₃ 為鍵結；

Y 係選自 -T'-C(R₁R₂)N(R₅)-T-R_D、-L_K-T-R_D 或 -L_K-E；其中 T' 係選自鍵結、-N(R_B)C(O)- 或 -L_S-；

R_1 與 R_2 係各獨立為 R_C ，且 R_5 為 R_B ；或 R_1 為 R_C ，且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，形成 3-至 8-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

Z 係選自 $-T'-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-L_K-T-R_D$ 或 $-L_K-E$ ；其中 T' 係選自 鍵結、 $-N(R_B)C(O)-$ 或 $-L_S-$ ；

R_8 與 R_9 係各獨立為 R_C ，且 R_{12} 為 R_B ；或 R_8 為 R_C ，且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，形成 3-至 8-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

L_K 在每一存在處係獨立選自 鍵結； $-N(R_B)C(O)-L_S-$ ；或 C_2-C_6 伸烯基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自 鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、酮基或甲醯基；

E 在每一存在處係獨立選自 3-至 10-員雜環，且係獨立視情況在每一存在處被一或多個 R_A 取代；

T 在每一存在處係各獨立選自 鍵結、 $-L_S-$ 、 $-L_S-M-L_S'-$ 、 $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$ ，其中 M 與 M' 在每一存在處係各獨立選自 鍵結、 $-O-$ 、 $-N(R_B)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R_B)-$ 、 $-C(O)N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)-C(O)N(R_B')-$ 、 C_3-C_{10} 碳環或 3-至 10-員雜環，且其中該 C_3-C_{10} 碳環與 3-至 10-員雜環係各獨立視情況在每一存在處被一或多個 R_A 取代；

T' 在每一存在處係各獨立選自 鍵結、 $-N(R_B)C(O)-$ 或 $-L_S-$ ；

R_A 在每一存在處係獨立選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、酮基、甲醯基、 $-L_A$ 或 $-L_S-R_E$ ，其中兩個相鄰 R_A 和彼等所連接之原子及該彼等所連接原子間之任何原子一起採用，視情況形成 C_3-C_{10} 碳環或 3-至 10-員雜環；

R_B 與 R_B' 在每一存在處係各獨立選自氫或 R_F ；

R_C 在每一存在處係獨立選自氫、鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、酮基、甲醯基或 R_F ；

R_D 在每一存在處係各獨立選自氫或 R_A ；

R_E 在每一存在處係獨立選自 $-O-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-OC(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-OC(O)N(R_S R_S')$ 、 $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ 、 C_3-C_{10} 碳環基或 3-至 10-員雜環基，其中該 C_3-C_{10} 碳環基與 3-至 10-員雜環基係各獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_B$ 、 $-N(R_B R_B')$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、酮基或甲醯基；

R_F 在每一存在處係獨立選自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 碳環基、 C_3-C_6 碳環基 C_1-C_6 烷基、3-至 6-員雜環基或 (3-或 6-員雜環基) C_1-C_6 烷基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、酮基或甲醯基；

L_A 在每一存在處係獨立選自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或

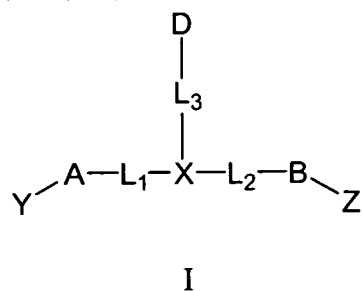
C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、酮基或甲醯基；

L_S 、 $L_{S'}$ 及 $L_{S''}$ 在每一存在處係各獨立選自鍵結；或 C_1-C_6 伸烷基、 C_2-C_6 伸烯基或 C_2-C_6 伸炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、酮基或甲醯基；

R_S 、 $R_{S'}$ 及 $R_{S''}$ 在每一存在處係各獨立選自氫或 R_T ；

R_T 在每一存在處係獨立選自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 碳環基、 C_3-C_6 碳環基 C_1-C_6 烷基、3-至6-員雜環基或(3-或6-員雜環基) C_1-C_6 烷基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_F 、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_{B'})$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、酮基或甲醯基。

2. 一種式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，



其中：

A 與 B 係各獨立為苯基，且係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代；

D 為 C_5-C_6 碳環或 5-至6-員雜環，且視情況被一或多個 R_M

取代，其中 R_M 為鹵素、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基或 $-L_S-R_E$ ；或 D 係選自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、酮基或甲醯基；

X 為 N；

L_1 與 L_2 為 $-(CH_2)-$ ，且係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；

L_3 為鍵結；

Y 係選自 $-N(R_B)C(O)C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ ；

R_1 為 R_C ，且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，形成 3-至 8-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

Z 係選自 $-N(R_B)C(O)C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ；

R_8 為 R_C ，且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，形成 3-至 8-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

T 在每一存在處係各獨立選自鍵結、 $-L_S-$ 、 $-L_S-M-L_S'-$ 、 $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$ ，其中 M 與 M' 在每一存在處係各獨立選自鍵結、 $-O-$ 、 $-N(R_B)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R_B)-$ 、 $-C(O)N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)N(R_B')-$ 、 C_3-C_{10} 碳環或 3-至 10-員雜環，且其中該 C_3-C_{10} 碳環與 3-至 10-員雜環係各獨立視情況在每一存在處被一或

多個 R_A 取代；

R_A 在每一存在處係獨立選自鹵素、羥基、巰基、胺基、

羧基、酮基、甲醯基、 $-L_A$ 或 $-L_S-R_E$ ；

R_B 與 R_B' 在每一存在處係各獨立選自氫或 R_F ；

R_C 在每一存在處係獨立選自氫、鹵素、羥基、巰基、

胺基、羧基、酮基、甲醯基或 R_F ；

R_D 在每一存在處係各獨立選自氫或 R_A ；

R_E 在每一存在處係獨立選自 $-O-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、

$-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)C(O)R_S'$ 、

$-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-OC(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、

$-OC(O)N(R_S R_S')$ 、 $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ 、 C_3-C_{10} 碳環基或 3-

至 10-員雜環基，其中該 C_3-C_{10} 碳環基與 3- 至 10-員雜環

基係各獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基

取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_B$ 、 $-N(R_B R_B')$ 、

$-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、酮基或甲醯基；

R_F 在每一存在處係獨立選自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、

C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 碳環基、 C_3-C_6 碳環基 C_1-C_6 烷基、3-

至 6-員雜環基或 (3- 或 6-員雜環基) C_1-C_6 烷基，其每一

個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取

代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、

酮基或甲醯基；

L_A 在每一存在處係獨立選自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或

C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被

一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、

$-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、酮基或甲醯基；

L_S 、 $L_{S'}$ 及 $L_{S''}$ 在每一存在處係各獨立選自鍵結；或 C_1 - C_6 伸烷基、 C_2 - C_6 伸烯基或 C_2 - C_6 伸炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、酮基或甲醯基；

R_S 、 $R_{S'}$ 及 $R_{S''}$ 在每一存在處係各獨立選自氫或 R_T ；

R_T 在每一存在處係獨立選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 碳環基、 C_3 - C_6 碳環基 C_1 - C_6 烷基、3-至6-員雜環基或(3-或6-員雜環基) C_1 - C_6 烷基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_F 、 $-O-R_B$ 、 $-N(R_B R_{B'})$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、酮基或甲醯基。

3. 如請求項2之化合物或鹽，其中：

T在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_{S'}-M'-L_{S''}$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_{S'}-M'-L_{S''}$ ；且

$L_{S'}$ 係獨立為 C_1 - C_6 伸烷基，且係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、酮基或甲醯基。

4. 如請求項2之化合物或鹽，其中：

Y為 $-N(R_B)C(O)C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ ；

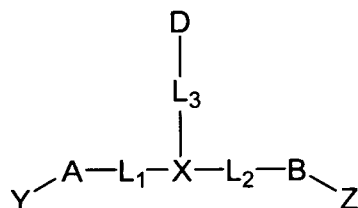
Z為 $-N(R_B)C(O)C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ；

T在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_{S'}-M'-L_{S''}$ ；且

D為 C_5 - C_6 碳環或5-至6-員雜環，且係被一或多個 R_M 取代，

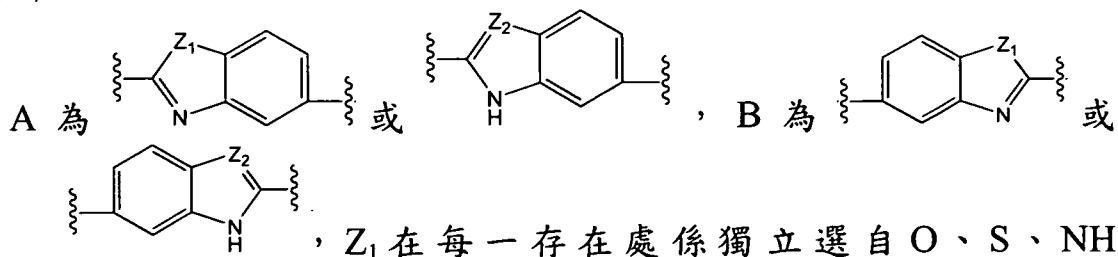
其中 R_M 為鹵素、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基或 $-L_S-R_E$ 。

5. 如請求項4之化合物或鹽，其中T在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$ 。
6. 如請求項4之化合物或鹽，其中 R_A 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、酮基；或 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、酮基或甲醯基；或 C_3-C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、酮基、甲醯基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基或 C_2-C_6 鹵炔基。
7. 一種式I化合物或其藥學上可接受之鹽，



I

其中：



Z_1 在每一存在處係獨立選自 O、S、NH 或 CH_2 ， Z_2 在每一存在處係獨立選自 N 或 CH，其中 A 與 B 係各獨立視情況被一或多個 R_A 取代；

D 為 C_3-C_{10} 碳環或 3- 至 10-員雜環，且視情況被一或多個 R_M 取代，其中 R_M 為鹵素、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基或 $-L_S-R_E$ ；或 D 係選自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、酮基或甲醯基；

X 為 N；

L_1 與 L_2 為 $-(CH_2)-$ ，且係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；

L_3 為鍵結；

Y 係選自 $-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ ，

R_1 為 R_C ，且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，形成 3- 至 8-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

Z 係選自 $-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ；

R_8 為 R_C ，且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，形成 3- 至 8-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

T 在每一存在處係各獨立選自鍵結、 $-L_S-$ 、 $-L_S-M-L_S'$ 、 $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''$ ，其中 M 與 M' 在每一存在處係各獨立選自鍵結、 $-O-$ 、 $-N(R_B)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R_B)-$ 、 $-C(O)N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)N(R_B')-$ 、 C_3-C_{10} 碳環或 3- 至 10-員雜環，且其中該 C_3-C_{10} 碳環與

3-至10-員雜環係各獨立視情況在每一存在處被一或多個 R_A 取代；

R_A 在每一存在處係獨立選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、酮基、甲醯基、 $-L_A$ 或 $-L_S-R_E$ ；

R_B 與 R_B' 在每一存在處係各獨立選自氫或 R_F ；

R_C 在每一存在處係獨立選自氫、鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、酮基、甲醯基或 R_F ；

R_D 在每一存在處係各獨立選自氫或 R_A ；

R_E 在每一存在處係獨立選自 $-O-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-OC(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-OC(O)N(R_S R_S')$ 、 $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ 、 C_3-C_{10} 碳環基或 3-至 10-員雜環基，其中該 C_3-C_{10} 碳環基與 3-至 10-員雜環基係各獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_B$ 、 $-N(R_B R_B')$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、酮基或甲醯基；

R_F 在每一存在處係獨立選自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 碳環基、 C_3-C_6 碳環基 C_1-C_6 烷基、3-至 6-員雜環基或 (3-或 6-員雜環基) C_1-C_6 烷基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、酮基或甲醯基；

L_A 在每一存在處係獨立選自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被

一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、酮基或甲醯基； L_S 、 $L_{S'}$ 及 $L_{S''}$ 在每一存在處係各獨立選自鍵結；或 C_1 - C_6 伸烷基、 C_2 - C_6 伸烯基或 C_2 - C_6 伸炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、酮基或甲醯基；

R_S 、 $R_{S'}$ 及 $R_{S''}$ 在每一存在處係各獨立選自氫或 R_T ；

R_T 在每一存在處係獨立選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 碳環基、 C_3 - C_6 碳環基 C_1 - C_6 烷基、3-至6-員雜環基或(3-或6-員雜環基) C_1 - C_6 烷基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_F 、 $-O-R_B$ 、 $-N(R_B R_{B'})$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、酮基或甲醯基。

8. 如請求項7之化合物或鹽，其中：

Z_1 為NH，且 Z_2 為N；

T在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_{S'}-M'-L_{S''}-$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_{S'}-M'-L_{S''}-$ ；且

$L_{S'}$ 係獨立為 C_1 - C_6 伸烷基，且係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、酮基或甲醯基。

9. 如請求項7之化合物或鹽，其中：

Z_1 為NH，且 Z_2 為N；

Y為 $-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ ；

Z 為 $-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ ；

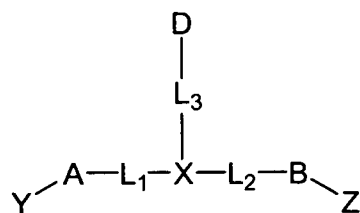
T 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_S'-M'-L_S''-$ ； 且

D 為 C_5-C_6 碳環、5-至6-員雜環或6-至10-員雙環，且係被一或多個 R_M 取代，其中 R_M 為鹵素、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基或 $-L_S-R_E$ 。

10. 如請求項9之化合物或鹽，其中T在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ 或 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$ 。

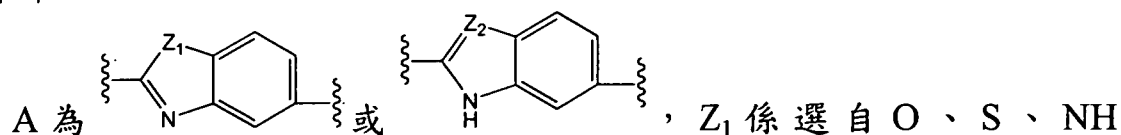
11. 如請求項9之化合物或鹽，其中 R_A 為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、酮基；或 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、酮基或甲醯基；或 C_3-C_6 碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、酮基、甲醯基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 鹵烯基或 C_2-C_6 鹵炔基。

12. 一種式I化合物或其藥學上可接受之鹽，



I

其中：



或 CH_2 ， Z_2 係選自 N 或 CH，且 A 係視情況被一或多個 R_A 取代；

B 為苯基，且視情況被一或多個 R_A 取代；

D 為 C_5 - C_6 碳環或 5-至 6-員雜環，且視情況被一或多個 R_M 取代，其中 R_M 為鹵素、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基或 $-\text{L}_S-\text{R}_E$ ；或 D 係選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，且視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-\text{O}-\text{R}_S$ 、 $-\text{N}(\text{R}_S\text{R}_S')$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_S$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_S$ 、酮基或甲醯基；

X 為 N；

L_1 與 L_2 為 $-(\text{CH}_2)-$ ，且係各獨立視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-\text{O}-\text{R}_S$ 、 $-\text{S}-\text{R}_S$ 、 $-\text{N}(\text{R}_S\text{R}_S')$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_S$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_S$ 、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、甲醯基或氰基；

L_3 為鍵結；

Y 係選自 $-\text{C}(\text{R}_1\text{R}_2)\text{N}(\text{R}_5)-\text{T}-\text{R}_D$ ，

R_1 為 R_C ，且 R_2 與 R_5 和彼等所連接之原子一起採用，形成 3-至 8-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

Z 係選自 $-\text{N}(\text{R}_B)\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}_8\text{R}_9)\text{N}(\text{R}_{12})-\text{T}-\text{R}_D$ ；

R_8 為 R_C ，且 R_9 與 R_{12} 和彼等所連接之原子一起採用，形成 3-至 8-員雜環，其係視情況被一或多個 R_A 取代；

T 在每一存在處係各獨立選自鍵結、 $-\text{L}_S-$ 、 $-\text{L}_S-\text{M}-\text{L}_S'-$ 、 $-\text{L}_S-\text{M}-\text{L}_S'-\text{M}'-\text{L}_S''-$ ，其中 M 與 M' 在每一存在處係各獨立選自鍵結、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_B)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、

-OC(O)O-、-C(O)N(R_B)-、-N(R_B)C(O)-、-N(R_B)C(O)O-、
-OC(O)N(R_B)-、-N(R_B)S(O)-、-C(O)N(R_B)C(O)-、
-N(R_B)C(O)N(R_B')-、C₃-C₁₀碳環或3-至10-員雜環，且其
中該C₃-C₁₀碳環與3-至10-員雜環係各獨立視情況在
每一存在處被一或多個R_A取代；

R_A在每一存在處係獨立選自鹵素、羥基、巰基、胺基、
羧基、酮基、甲醯基、-L_A或-L_S-R_E；

R_B與R_B'在每一存在處係各獨立選自氫或R_F；

R_C在每一存在處係獨立選自氫、鹵素、羥基、巰基、
胺基、羧基、酮基、甲醯基或R_F；

R_D在每一存在處係各獨立選自氫或R_A；

R_E在每一存在處係獨立選自-O-R_S、-C(O)R_S、-OC(O)R_S、
-C(O)OR_S、-N(R_SR_S')、-S(O)R_S、-SO₂R_S、-C(O)N(R_SR_S')、
-N(R_S)C(O)R_S'、-N(R_S)C(O)N(R_S'R_S')、-OC(O)OR_S、
-N(R_S)C(O)OR_S'、-OC(O)N(R_SR_S')、-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'、
C₃-C₁₀碳環基或3-至10-員雜環基，其中該C₃-C₁₀碳環
基與3-至10-員雜環基係各獨立視情況在每一存在處
被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、R_T、
-O-R_B、-N(R_BR_B')、-OC(O)R_B、-C(O)OR_B、酮基或甲醯
基；

R_F在每一存在處係獨立選自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、
C₂-C₆炔基、C₃-C₆碳環基、C₃-C₆碳環基C₁-C₆烷基、3-
至6-員雜環基或(3-或6-員雜環基)C₁-C₆烷基，其每一
個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取

代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、酮基或甲醯基；

L_A 在每一存在處係獨立選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、酮基或甲醯基；

L_S 、 $L_{S'}$ 及 $L_{S''}$ 在每一存在處係各獨立選自鍵結；或 C_1 - C_6 伸烷基、 C_2 - C_6 伸烯基或 C_2 - C_6 伸炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、酮基或甲醯基；

R_S 、 $R_{S'}$ 及 $R_{S''}$ 在每一存在處係各獨立選自氫或 R_T ；

R_T 在每一存在處係獨立選自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 碳環基、 C_3 - C_6 碳環基 C_1 - C_6 烷基、3-至6-員雜環基或(3-或6-員雜環基) C_1 - C_6 烷基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_F 、 $-O-R_B$ 、 $-N(R_B R_{B'})$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、酮基或甲醯基。

13. 如請求項12之化合物或鹽，其中：

Z_1 為 NH ，且 Z_2 為 N ；

T 在每一存在處係獨立選自 $-C(O)-L_{S'}-M'-L_{S''}$ 或 $-N(R_B)C(O)-L_{S'}-M'-L_{S''}$ ；且

$L_{S'}$ 係獨立為 C_1 - C_6 伸烷基，且係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、 R_T 、 $-O-R_S$ 、

-N(R_SR_S')、-OC(O)R_S、-C(O)OR_S、酮基或甲醯基。

14. 如請求項12之化合物或鹽，其中：

Z₁為NH，且Z₂為N；

Y為-C(R₁R₂)N(R₅)-T-R_D；

Z為-N(R_B)C(O)C(R₈R₉)N(R₁₂)-T-R_D；

T在每一存在處係獨立選自-C(O)-L_S'-M'-L_S"-；且

D為C₅-C₆碳環、5-至6-員雜環或6-至10-員雙環，且係被一或多個R_M取代，其中R_M為鹵素、硝基、酮基、膦氧基、膦酸基、硫酮基、氰基或-L_S-R_E。

15. 如請求項14之化合物或鹽，其中T在每一存在處係獨立選自-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S"-或-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S"-。

16. 如請求項14之化合物或鹽，其中R_A為鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、酮基；或C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、酮基或甲醯基；或C₃-C₆碳環或3-至6-員雜環，其每一個係獨立視情況在每一存在處被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、羥基、巰基、胺基、羧基、酮基、甲醯基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆鹵烷基、C₂-C₆鹵烯基或C₂-C₆鹵炔基。

17. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物或鹽。

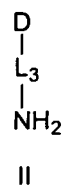
18. 如請求項17之醫藥組合物，其進一步包含HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑或另一種抗-HCV劑。

19. 一種如請求項1之化合物或鹽之用途，其係用於製備治療

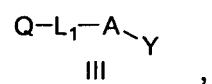
HCV 感染之藥物。

20. 一種製造如請求項 1 之化合物之製程，其包括以下步驟：

將式 II 化合物



偶合至式 III 化合物



其中 Q 為鹵基，且 A、D、L₁、L₃ 及 Y 如請求項 1 中所定義。